

**Multimodales Behandlungskonzept beim peritoneal
metastasierenden Magenkarzinom unter Einschluss der
hyperthermen intraperitonealen Chemoperfusion**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Thomas Hotopp
geboren am 26.02.1971 in Sangerhausen

Gutachter

1. PD Dr. med. Silke Schüle, Jena
2. Prof. Dr. Dr. Stefan Schultze-Mosgau, Jena
3. Prof. Dr. med. Wolfgang Sendt, Bremen

Tag der öffentlichen Verteidigung: 05.04.2016

Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluororuracil
AFP	Alpha-1-Fetoprotein
AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BSC	Best supportive care
BDC	Berufsverband Deutscher Chirurgen
CA	Carbohydrate-Antigen
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CCS	Completeness of cytoreduction score
CRS	Zytoreduktive Chirurgie
DCX	Cisplatin, Capecitabin und Docetaxel
ECF	Epirubicin, Cisplatin und 5-Fluororuracil
EOX	Oxaliplatin und Capecitabin
EUS	Endoskopischer Ultraschall (syn. Endosonographie)
EpCAM	Epithelial cell adhesion molecule
EPIC	Early postoperative intraperitoneal chemotherapy
FAMTX	5-Fluororuracil, Doxorubicin und Methotrexat
FLOT	5-Fluororuracil, Folinsäure, Oxaliplatin und Docetaxel
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
HIPEC	Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie
LAD	Lymphadenektomie
Lnn	Lymphknoten
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
ÖGÜ	Ösophagogastraler Übergang
MCF	5-Fluororuracil, Mitomycin und Cisplatin
p	Signifikanzwert
PAND	Paraaortale Lymphknotendisektion
PC	Peritonealkarzinose

PCI	Peritoneal Cancer Index
pCR	Pathologische Komplettremission
PIPAC	Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy
pmM	Peritoneal metastasierendes Magenkarzinom
r_s	Korrelationskoeffizient nach Spearman
STN	Sialyl Tn Antigen

Inhaltsverzeichnis

1.	Zusammenfassung	1
2.	Einleitung	3
2.1.	Diagnostik des Magenkarzinoms	3
2.2.	Die medikamentöse Therapie des Magenkarzinoms	5
2.3.	Die Strahlentherapie des Magenkarzinoms	7
2.4.	Die chirurgische Therapie des Magenkarzinoms	8
2.4.1.	Kurative Operation des Magenkarzinoms	8
2.4.2.	Fernmetastasen beim Magenkarzinom	11
2.4.2.1.	Das peritoneal metastasierte Magenkarzinom	12
3.	Ziele der Arbeit	18
4.	Methodik	19
4.1.	Patientenkollektiv	19
4.2.	Multimodales Behandlungskonzept	20
4.2.1.	Primäres Staging	20
4.2.2.	Induktions-Chemotherapie	21
4.2.3.	Zytoreduktive Chirurgie	21
4.2.4.	Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie	24
4.2.5.	Postoperative systemische Chemotherapie	25
4.2.6.	Reevaluation und statistische Auswertung	26
5.	Ergebnisse	28
5.1.	Altersverteilung	28
5.2.	Perioperative Verweildauer	28
5.3.	Operationszeit	29
5.4.	Ausdehnung der Peritonealkarzinose	29
5.5.	Aszitesmenge	30
5.6.	Operationsleistungen	30
5.7.	Resektionsausmaß	31
5.8.	Vollständigkeit der Resektion	32
5.9.	Komplikationen	32
5.10.	Tumorhistologie und Laurén-Klassifikation	33
5.11.	TNM-Klassifikation und Grading	34
5.12.	Chemotherapie postoperativ	35

5.13.	Statistische Langzeiterfassung.....	35
5.13.1.	Langzeiterfassung nach den präoperativen Befunden	36
5.13.2.	Entwicklung eines reproduzierbaren Score basierend auf präoperativen Prognosefaktoren	39
5.13.3.	Langzeiterfassung nach den postoperativen Befunden	42
5.13.4.	Langzeiterfassung nach intraoperativen Erkenntnissen	44
5.13.5.	Langzeiterfassung des postoperativen Verlaufes	48
5.13.6.	Korrelationen der einzelnen Faktoren	48
6.	Diskussion	52
6.1.	Methodik.....	52
6.2.	Wahl der intraperitonealen Chemotherapeutika	53
6.3.	Berücksichtigung des Her2-neu-Status	54
6.4.	Der PCI und das mediane Überleben	54
6.5.	Prognostischer Faktor des Aszites	55
6.6.	Residualtumor und Überleben	56
6.7.	Regressionsgrad.....	56
6.8.	Einfluss weiterer Metastasierungen auf das Behandlungsergebnis	57
6.9.	Einfluss des Resektionsausmaßes.....	57
6.10.	Maximal-Temperatur der HIPEC und medianes Überleben	58
6.11.	Präoperativer Score.....	60
6.12.	Postoperativer Score	61
7.	Schlussfolgerungen	62
8.	Literatur- und Quellenverzeichnis.....	64
9.	Anhang	75
9.1.	Lebenslauf	Fehler! Textmarke nicht definiert.
9.2.	Danksagung	75
9.3.	Ehrenwörtliche Erklärung.....	76

1. Zusammenfassung

Das peritoneal metastasierende Magenkarzinom (pmM) hat trotz positiver Entwicklungen der onkologischen Behandlungsmöglichkeiten in den letzten Jahren eine ausgesprochen schlechte Prognose und gilt somit als Endzustand einer malignen Erkrankung. Die Therapieoptionen beschränkten sich im Allgemeinen auf eine rein palliative Chemotherapie, welche das Überleben, mit zum Teil einer deutlichen Beeinträchtigung des Wohlbefindens, lediglich um wenige Monate verlängert.

Die zytoreduktive Chirurgie (CRS) in Verbindung mit einer intraoperativen hyperthermen Chemotherapie (HIPEC) sowie einer perioperativen systemischen Chemotherapie zeigte in internationalen Studien und Beobachtungen bei selektierten Patienten eine deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens mit Verbesserung der Lebensqualität.

In der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie des DRK Manniske Krankenhauses Bad Frankenhausen wurden 26 Patienten, bei denen ein pmM nachgewiesen wurde, im Zeitraum von August 2008 bis April 2013 einem multimodalen Behandlungskonzept unterzogen. Dieses Konzept beinhaltete die Kombination aus einer perioperativen Chemotherapie nach dem FLOT-Schema, der zytoreduktiven Chirurgie mit selektiver Peritonektomie und der hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie mit Taxotere und Oxaliplatin.

Das Patientengut bestand aus 14 weiblichen und 12 männlichen Personen im Alter zwischen 39 und 71 Jahren. Eingeschlossen wurden nur solche Patienten, die einen Karnofsky-Index von $> 70\%$ aufwiesen und bei denen bisher keine Vorthherapie des pmM durchgeführt wurde.

Das genannte Behandlungsverfahren wurde standardisiert abgewickelt und die Langzeitergebnisse durch eine Befragung der Hausärzte oder der Patienten selbst erfasst.

Anhand der retrospektiv ausgewerteten Daten konnte gezeigt werden, dass durch das multimodale Behandlungskonzept die Überlebenswahrscheinlichkeit auf 17 Monate gegenüber 6 Monaten bei einer Standardtherapie verlängert wurde.

In der differenzierten Analyse konnten Parameter definiert werden, die statistisch signifikant einen Einfluss auf das Gesamtüberleben haben.

So zeigt sich eine deutliche Beeinflussung der Prognose durch:

- das Geschlecht der Patienten
- die Histomorphologie des Tumors
- den Laurén-Typ des Karzinoms
- eine fehlende oder nachgewiesene Venengefäßinvasion.

Keine Bedeutung hinsichtlich des Überlebens haben:

- die Existenz von Aszites
- das Alter der Patienten
- die postoperative Komplikationsrate
- das Ausmaß der chirurgischen Resektion.

Es deutet sich außerdem an, dass ein $PCI \geq 12$ die Überlebensrate deutlich reduziert.

Weiterhin scheint die Erhöhung der Temperatur der zur HIPEC genutzten Chemotherapeutika auf $> 41,4^\circ\text{C}$ ebenfalls die Prognose zu verschlechtern.

Auf der Grundlage verschiedener initial vorliegender Befunde war es möglich, ein Score-System zu entwickeln, welches bereits prätherapeutisch eine Einschätzung zulässt, ob der Patient von einer multimodalen Therapie profitiert oder nicht. In diesem Score werden das Geschlecht, die Laurén-Typisierung und die Unterscheidung von Adeno- und Siegelringkarzinomen berücksichtigt.

Nach Selektion der Patienten anhand dieser Einschätzung ergibt sich eine Prognoseverbesserung auf sogar 24 Monate Gesamtüberleben nach Durchführung der im Folgenden genauer erläuterten Therapie.

Da hier nur eine relativ geringe Fallzahl vorliegt und durch den retrospektiven monozentrischen Charakter der Untersuchung müssen die Zahlen natürlich kritisch betrachtet werden.

Allerdings sollten die vorhandenen Ergebnisse zur Durchführung weiterer Studien anregen, die den Nutzen des multimodalen Behandlungskonzeptes bestätigen und den Sinn des prätherapeutischen Score validieren könnten.

2. Einleitung

Das Magenkarzinom stellt weltweit eine der häufigsten malignen Erkrankungen dar und ist zurzeit der vierthäufigste solide Tumor. Die Inzidenz betrug 2010 international 24,9 pro 100.000 Einwohner. Männer sind deutlich häufiger betroffen als Frauen (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2012). In den letzten 30 Jahren ist zwar die Inzidenz der Neuerkrankungen in Deutschland rückläufig, die relativen 5-Jahres-Überlebensraten sind mit ca. 30% über alle Stadien jedoch weiterhin als ungünstig zu betrachten (Zentrum für Krebsregisterdaten 2012).

Die Prognose für Patienten mit einer metastasierten Situation ist ebenfalls nicht zufriedenstellend; im Stadium der peritonealen Metastasierung liegt die durchschnittliche Überlebensrate bei weniger als 6 Monaten (Spiliotis et al. 2011).

Aktuell existiert keine empfohlene standardisierte Therapieoption zur Behandlung des pmM. In den aktuellen S3-Leitlinien zur Behandlung des Magenkarzinoms werden individualisierte Strategien angestrebt (AWMF 2012).

Allerdings häufen sich internationale Studien und Publikationen, in denen multimodale Behandlungskonzepte beschrieben werden, die die Prognose für die entsprechenden Patienten scheinbar verbessern (Glockzin und Piso 2012, Liu et al. 2012, Ströhlein et al. 2013).

2.1. Diagnostik des Magenkarzinoms

Unter Berücksichtigung und Anwendung der aktuellen S3 - Leitlinien ist das Regime der Diagnostik in Deutschland standardisiert. So ist die ÖGD das Standardverfahren zur Detektion eines Tumors des oberen Gastrointestinaltraktes und sollte routinemäßig bei Patienten durchgeführt werden, bei denen der Verdacht auf ein Ösophagus- oder Magenkarzinom sowie folgende Symptome bestehen:

- Dysphagie
- rezidivierendes Erbrechen
- Inappetenz
- Gewichtsverlust
- abgelaufene gastrointestinale Blutung (SIGN 2006).

Bei suspekten Läsionen ist es erforderlich, mindestens 8 Biopsien aus den entsprechenden Arealen zu entnehmen. Sollte hier ein negativer Befund erhoben werden, sind bei entsprechendem Verdacht kurzfristige Kontrollbiopsien indiziert (AWMF 2012).

Wird das Karzinom histologisch bestätigt, erfolgt die pathologische Unterscheidung nach den WHO-Empfehlungen in folgende Formen:

- Papilläre Adenokarzinome
- Tubuläre Adenokarzinome
- Muzinöse Adenokarzinome
- Siegelringkarzinome
- Adenosquamöse Karzinome
- Plattenepithelkarzinome
- Undifferenzierte Karzinome (Alakus et al. 2011).

Weiterhin werden die Magenkarzinome nach Laurén in einen intestinalen, einen diffusen sowie einen Mischtyp eingeteilt. Diese Einteilung ist vor allem für das Ausmaß der Operation und die Auswahl des Therapieverfahrens bedeutungsvoll (Junginger et al. 2002). An bildgebenden Untersuchungen sind die B-Bild-Sonographie und die Computertomographie des Abdomens und Thorax zum Ausschluss einer Fernmetastasierung erforderlich (Kinkel et al. 2002). Alternativ kann die Durchführung einer MRT erwogen werden, es existiert aber hierfür aktuell keine eindeutige Empfehlung. Die EUS wird ebenfalls empfohlen, allerdings zeigt eine Metaanalyse, dass das endosonographisch ermittelte T-Stadium, nicht aber der endosonographische Lymphknotenstatus die Indikationsstellung der weiteren Therapie beeinflussen sollte (Mocellin et al. 2011).

Weitere bildgebende Verfahren, wie die Knochenszintigraphie oder die PET-CT, werden nach aktueller Studienlage im Rahmen der Primärdiagnostik nicht empfohlen, können jedoch bei entsprechender Fragestellung in Betracht gezogen werden (AWMF 2012).

Der Nutzen von laborchemischen Untersuchungen bezüglich der Primärdiagnostik des Magenkarzinoms und zur Verlaufsbeurteilung wird kontrovers diskutiert.

Es existiert eine kürzlich veröffentlichte Übersichtsarbeit, welche diese Problematik anhand von 4925 Publikationen analysierte. Zusammenfassend wurde festgehalten, dass die Marker CEA, CA 19-9 und CA 72-4 möglicherweise für ein prätherapeutisches Staging genutzt werden könnten. Weiterhin kann das AFP zur Detektion einer hepatischen

Metastasierung genutzt werden und das CA 125 bzw. das Sialyl Tn Antigen (STN) für den Nachweis einer peritonealen Aussaat (Shimada et al. 2014).

Bis heute liegt jedoch keine prospektiv randomisierte Studie vor, die diese Annahme bestätigt. Somit können laborchemische Untersuchungen im Rahmen der Diagnostik des (metastasierenden) Magenkarzinoms nicht empfohlen werden. Diese Überlegung spiegelt sich auch in den aktuellen S3 Leitlinien wider (AWMF 2012).

Bei Patienten mit einer nachgewiesenen cT3- bzw. cT4-Situationen oder fortbestehendem klinischen Karzinomverdacht trotz negativer Histologie wird eine sog. Staging-Laparoskopie empfohlen. Hierbei ist es möglich, selbst kleinere peritoneale oder hepatische Läsionen zu detektieren. Außerdem kann eine Linitis plastica nachgewiesen bzw. ausgeschlossen und die Resektabilität der Raumforderung eingeschätzt werden. In der Summe der getroffenen Aussagen ist eine optimale Therapieplanung möglich, ohne eine mit erhöhten Risiken einhergehende Laparotomie durchführen zu müssen (AWMF 2012, Coburn et al. 2014).

2.2. Die medikamentöse Therapie des Magenkarzinoms

Mehrere Studien und Untersuchungen haben gezeigt, dass eine präoperative Chemotherapie einen Benefit für Patienten mit einem Magenkarzinom bezüglich des progressionsfreien Intervalls und des Gesamtüberlebens darstellen kann.

Es kann nachfolgend nicht auf sämtliche Präparatekombinationen und Studien eingegangen werden, sondern nur auf jene, die unser Behandlungskonzept maßgeblich beeinflussten.

Bereits in den späten 1980er Jahren wurde das ECF-Schema entwickelt und dessen Wirksamkeit belegt (Findlay et al. 1994). Die Kombination von Epirubicin, Cisplatin und 5-FU (ECF) war hinsichtlich der Ansprechraten und des Überlebensvorteils einer präoperativen Standardtherapie mit Methotrexat, Doxorubicin und 5-FU (FAMTX) z.T. deutlich überlegen (Waters et al. 1999).

Der Vergleich des ECF-Regimes mit der Kombination Mitomycin, Cisplatin und 5-FU (MCF) wies eine ähnliche Effektivität nach, jedoch war die Lebensqualität unter ECF signifikant besser (Ross et al. 2002)

Die Studiengruppe um Cunningham veröffentlichte 2006 die Ergebnisse der randomisierten MAGIC-Studie, welche die Wirksamkeit des ECF-Regimes verifizierte

(Cunningham et al. 2006). Der Vorteil einer perioperative Gabe von Fluorouracil in Kombination mit Cisplatin wurde ebenfalls 2011 in der FNCLCC/FFCD Multicenter-Studie bestätigt (Ychou et al. 2011). In beiden Studien konnte ein deutlicher Überlebensvorteil einer prä- und postoperativen Chemotherapie gegenüber der alleinigen Chirurgie nachgewiesen werden. Nach perioperativer Chemotherapie zeigte sich eine Steigerung der 5-Jahres-Überlebensrate um 13% (MAGIC 36% vs. 23%) bzw. 14% (FNCLCC/FFCD 38% vs. 24%) im Vergleich zu alleiniger chirurgischer Therapie (Meyer und Wilke 2011). Weitere Studien konnten in den folgenden Jahren diese Ergebnisse auch für andere Protokolle bestätigen. Beispielhaft zu nennen sind das EOX-Schema (Cunningham et al. 2008), das ECX-Protokoll (Starling et al. 2009) sowie die Kombination von Oxaliplatin, 5-FU und Docetaxel (FLOT) (Al-Batran et al. 2008).

Basierend auf diesen Ergebnissen wird in den aktuellen Leitlinien die perioperative Chemotherapie bei lokalisierten Magenkarzinomen der Kategorien uT3 und resektablen uT4a Tumoren empfohlen (Empfehlungsgrad A/B) (AWMF 2012).

Neue Ansätze zur Behandlung des Magenkarzinoms stellen Target Therapien dar.

Die ToGA-Studie (Trastuzumab for Gastric Cancer) wies nach, dass der Einsatz des gegen HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) gerichteten Antikörpers Trastuzumab bei Patienten mit HER2-positivem Magenkarzinom in Kombination mit einer Chemotherapie das Gesamtüberleben gegenüber einer Standardchemotherapie allein signifikant verlängern kann (13,8 Monate vs. 11,1 Monate). Die Rate an Nebenwirkungen zeigte hier keine Unterschiede (Bang et al. 2010). Die Erkenntnisse dieser Studie gingen bereits in die aktuellen Leitlinien ein, in denen nun die Bestimmung des HER2-Status empfohlen wird. Bei positivem Befund sollte eine Kombinationstherapie von Trastuzumab, Cisplatin und einem Fluoropyrimidin (5-FU bzw. Capecitabin) in der palliativen Situation eingeleitet werden (AWMF 2012).

Bei EpCAM-positiven Karzinomen besteht die Möglichkeit, malignen Aszites mit dem trifunktionalen Antikörper Catumaxomab (Removab®) zu behandeln. Zwei Phase-II-Studien weisen auf gute Überlebensraten in der Kombinationstherapie des pmM hin (Ströhlein et al. 2011, Imano und Okuno 2014).

2.3. Die Strahlentherapie des Magenkarzinoms

Die Strahlentherapie des Magens allein oder in Kombination mit einer, meist platinhaltigen, Chemotherapie wird nach wie vor kontrovers diskutiert.

Aufgrund des aktuellen Mangels an validen Daten wird eine präoperative Radiochemotherapie des primär resektablen Karzinoms nicht empfohlen (AWMF 2012).

Allerdings scheinen lokal fortgeschrittene Adenokarzinome des ÖGÜ von dieser Behandlung im Vergleich mit einer alleinigen Chemotherapie zu profitieren. So wies eine Phase-III-Studie nach, dass eine Kombination der Radiochemotherapie und Chirurgie eine signifikant höhere pCR aufwies (15,6% vs. 2,0% bei der alleinigen Chemotherapie) bzw. in einer höheren Anzahl von tumorfreien Lymphknoten (64,4% vs. 36,7%) resultierte. Die 3-Jahres-Überlebensrate wurde nach einer präoperativen Radiatio von 27,7% auf 47,7% erhöht. Aufgrund eines vorzeitigen Studienabbruchs konnte eine statistische Signifikanz jedoch nicht erreicht werden (Stahl et al. 2009).

Für eine adjuvante (Radio-)Chemotherapie nach nicht-erfolgter neoadjuvanter Therapie gibt es bei Vorliegen einer R0-Situation und adäquater D2-Lymphadenektomie keine gesicherten Daten, da trotz mehrerer randomisierter Studien nur ein geringer Einfluss auf das Gesamtüberleben nachgewiesen wurde (AWMF 2012).

Wurden aber o.g. Kriterien nicht erfüllt, sollte nach interdisziplinärer Diskussion eine Individualentscheidung getroffen, und ggf. eine adjuvante Radiochemotherapie durchgeführt werden.

In der metastasierten Situation kann die Strahlentherapie alleine oder in Kombination mit einer Chemotherapie nicht in kurativer Intention angewandt werden. Lediglich in der Palliation ist die Bestrahlung solitärer Metastasen, speziell einer ossären Absiedlung, im Rahmen der Schmerzreduktion zu diskutieren.

2.4. Die chirurgische Therapie des Magenkarzinoms

2.4.1. Kurative Operation des Magenkarzinoms

Die Resektionsverfahren am Magen sind weitgehend standardisiert und haben das Ziel der makroskopisch und mikroskopisch kompletten Resektion des Tumors mit den regionären Lymphknoten. Das Ausmaß ist abhängig von der Lokalisation, der Infiltrationstiefe und dem Wachstumstyp nach Laurén (Junginger et al. 2002). Es stehen im Wesentlichen drei Operationsverfahren zur Verfügung:

- Erweiterte Gastrektomie
- Gastrektomie
- Subtotale Magenresektion (4/5-Resektion).

Standardprozedur ist die Gastrektomie mit D2-Lymphadenektomie. Sollte jedoch ein distales Karzinom vorliegen, kann unter Einhaltung eines definierten proximalen Sicherheitsabstandes eine subtotale Gastrektomie erfolgen. Der Sicherheitsabstand ist beim intestinalen Typ mit 5 cm und bei dem diffusen Typ nach Laurén mit 8 cm in situ definiert (AWMF 2012). Bei entsprechender Indikation ist nach einem solchen Eingriff die Lebensqualität der Patienten besser, ohne dass ein Einfluss auf das Gesamtüberleben nachgewiesen wurde (Bozzetti et al. 1999).

Bei proximalen Magenkarzinomen oder Karzinomen des ÖGÜ ist zur Einhaltung des Sicherheitsabstandes eine transhiatale Erweiterung häufig nicht zu umgehen.

Findet sich eine Infiltration von Nachbarorganen, also eine T4-Situation, hat die multiviszzerale en-bloc-Resektion dann einen Sinn, wenn damit eine R0-Situation erreicht werden kann. Es hat sich allerdings gezeigt, dass eine Splenektomie oder Pankreas(teil)-Resektion mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einhergeht (McCulloch et al. 2005)

Die Ausdehnung der Lymphadenektomie ist in Deutschland eindeutig definiert. Bei kurativer Intention sollte - wenn möglich - immer eine D2-Lymphadenektomie erfolgen. Die Ergebnisse der ersten Deutschen Magenkarzinomstudie zeigten einen deutlichen Prognosevorteil der D2-LAD gegenüber der D1-LAD (Siewert et al. 1998). Dies konnte auch in aktuelleren Untersuchungen bestätigt werden. 2004 verglichen Edwards et al. 118 Patienten, bei denen entweder eine D1-LAD oder D2-LAD durchgeführt wurden.

Die perioperative Mortalitätsrate war identisch (D1 8,3% vs. D2 7,3%), allerdings lag die 5-Jahresüberlebensrate im D1-Arm bei 33% und im D2-Arm bei 59% (Edwards et al. 2004).

Eine Ausweitung der D2-LAD mit einer PAND zeigte in einer randomisierten japanischen Multizenter-Studie mit 523 Patienten keine Prognoseverbesserung bei einer exzellenten perioperativen Mortalitätsrate von 0,8% nach einfacher D2-LAD sowie nach D2-LAD mit der PAND (Sasako et al. 2008). Da auch in der westlichen Welt keine Studie einen Vorteil der Erweiterung der Lymphknotendissektion nachweisen konnte, wird eine D2+-, D3- oder D4-LAD beim Magenkarzinom nicht empfohlen (AWMF 2012).

Eine Übersicht der Lymphknotenstationen wird in folgender Abbildung demonstriert (Abbildung 1). Die gelb markierten Areale sollten bei einer korrekten D2-LAD entfernt werden.

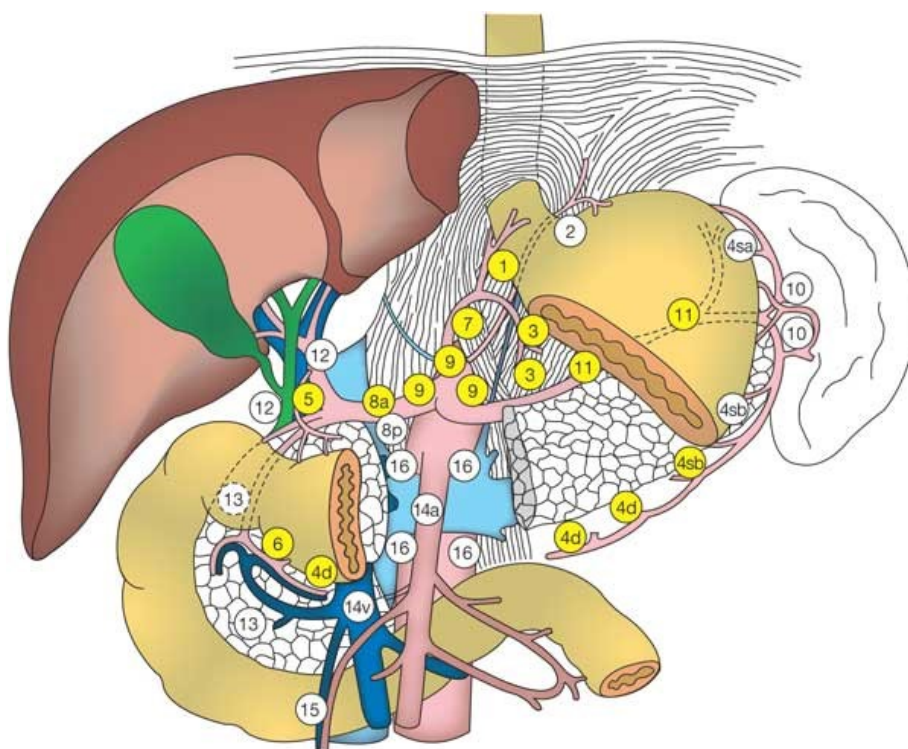


Abbildung 1; Lymphknotenstationen des Magenkarzinoms (Roukos und Kappas 2005)

Für eine eindeutige Definition der pN-Kategorie ist die Entfernung und histologische Untersuchung von mindestens 16 regionären Lymphknoten erforderlich. Anatomische Studien haben gezeigt, dass nach adäquater D2-LAD im Mittel 27 Lymphknoten gefunden wurden. Deshalb wurde im Konsens die Entfernung und histologische Untersuchung von 25 Lymphknoten als Qualitätsmaß der ausreichenden LAD definiert (AWMF 2012).

Nach Analyse der Daten der Deutschen Magenkarzinomstudie zeigt sich ebenfalls, dass Patienten, bei denen mehr als 25 Lnn entfernt wurden, eine signifikant bessere Prognose haben, als solche mit einer geringeren Anzahl exstirpierter Lymphknoten (Schuhmacher et al. 2008).

Es existieren aktuell mehr als 50 mögliche Rekonstruktionsmaßnahmen nach Gastrektomie bzw. subtotaler distaler Magenresektion. Sie unterscheiden sich im Wesentlichen im Erhalt der Duodenalpassage, der Bildung eines Reservoirs und der Schaffung eines Antirefluxmechanismus. Häufige Rekonstruktionen werden in nachfolgender Abbildung verdeutlicht (Abbildung 2).

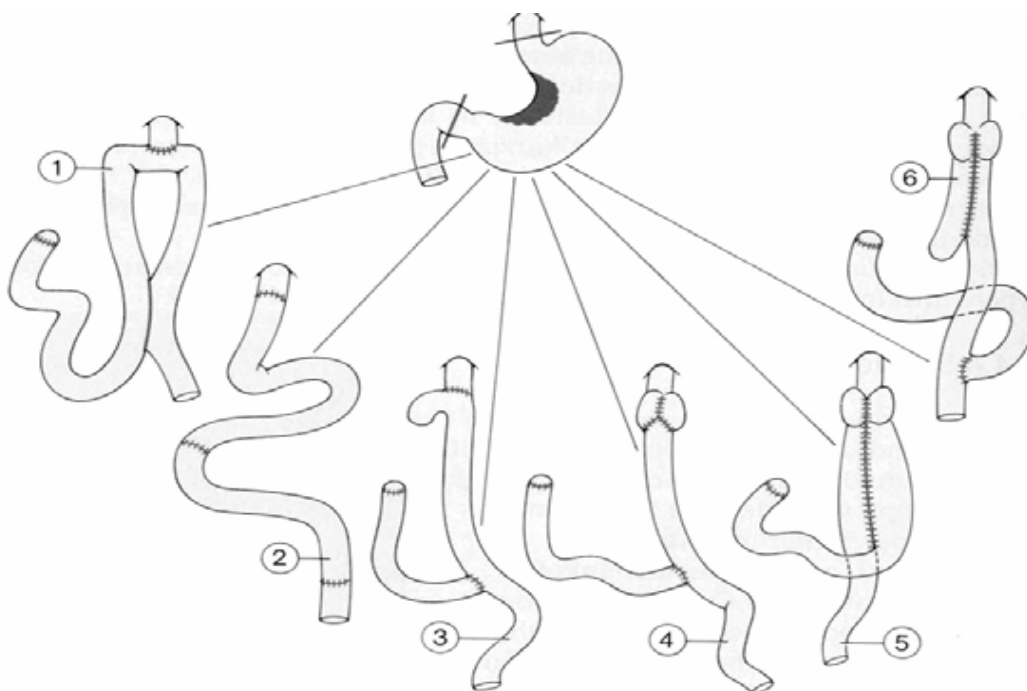


Abbildung 2; Rekonstruktionsverfahren nach Gastrektomie (Onkologie Eschweiler 2013)

1. Jejunumhochzug mit breiter Braun-Anastomose nach Hoffmann
2. Jejunuminterposition nach Longmire-Gütgemann
3. Rekonstruktion des Digestionsweges mit ausgeschalteter Roux-Schlinge, terminolaterale Ösophago-Jejunostomie
4. Rekonstruktion mit Roux-Schlinge und Jejunoplikatio
5. Ersatzmagen und Jejunoplikatio nach Siewert und Peiper
6. Jejunum-Ersatzmagen mit Y-Roux-Schlinge und Jejunoplikatio nach Rodino

Es wurde lange diskutiert, ob eine Rekonstruktion mit oder ohne Pouch-Bildung zu favorisieren ist. 2009 konnten Gertler et al. in einer Metaanalyse einen Vorteil der Pouch-Rekonstruktionen hinsichtlich der Lebensqualität und der frühen Gewichtszunahme postoperativ nachweisen (Gertler et al. 2009). Fein et al. wiesen nach, dass Patienten mit einem Pouch erst ab dem 3. postoperativen Jahr von dieser Methode profitierten (Fein et al. 2008). Unter Berücksichtigung dieser Erkenntnisse scheint eine Pouch-Anlage bei den Patienten indiziert zu sein, bei denen eine gute Langzeitprognose besteht.

In der Summe gibt es keinen allgemein anerkannten Standard der Rekonstruktion. Weltweit wird am häufigsten die Kontinuität durch eine ausgeschaltete Jejunumschlinge nach Roux-Y wiederhergestellt. Letztendlich ist jedoch die Erfahrung des Operateurs das wichtigste Entscheidungskriterium (AWMF 2012).

2.4.2. Fernmetastasen beim Magenkarzinom

Die Metastasierung erfolgt beim Magenkarzinom hauptsächlich lymphogen und per continuitatem. Bereits bei Magenfrühkarzinomen, die sich durch die fehlende Tiefenausdehnung über die Tela submucosa hinaus definieren, können perigastrale Lymphknotenmetastasen vorhanden sein.

Häufig finden sich Infiltrationen benachbarter Organe. Fernmetastasen werden in weiteren intraabdominellen Organen beobachtet, auch in Form der Peritonealkarzinose. Leberfiliae treten erst bei weit fortgeschrittenen Karzinomen auf. Eine Sonderform der Metastasierung ist der sogenannte Krukenberg-Tumor, bei dem die Ovarien befallen sind.

Es existiert zurzeit keine evidenzbasierte palliative operative Therapieempfehlung in den Deutschen Leitlinien zur „Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs“. Eine chirurgische Therapie stellt somit in einer solchen Situation eine Einzelfallentscheidung dar und wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst.

So profitieren insbesondere Patienten von der Resektion des Primärtumors und der Metastasen, wenn metachrone, solitäre, resektable Lebermetastasen ohne Peritonealkarzinose vorliegen. Auch die Resektion solitärer Ovarialmetastasen scheint sinnvoll (AWMF 2012). Einfluss auf die Entscheidung nehmen ebenso der Allgemeinzustand des Patienten, das Ergebnis einer eventuell erfolgten Induktionschemotherapie und die Erfahrung des behandelnden Ärzteteams.

2.4.2.1. Das peritoneal metastasierte Magenkarzinom

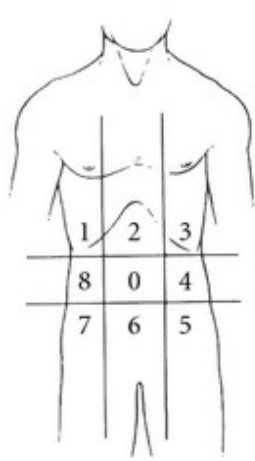
Bei fehlender Evidenz einer chirurgischen Therapie der Peritonealkarzinose stellt aktuell die palliative Chemotherapie das Standardverfahren der Behandlung dar.

In ausgewählten Fällen kann jedoch eine chirurgische Therapie erfolgen. Diese besteht neben der Resektion des Primärtumors mit D2-Lymphadenektomie, in der kompletten makroskopischen Zytoreduktion und der hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie.

Die Wirksamkeit der Kombination von extensiver chirurgischer Resektion und anschließender HIPEC wurde erstmals 1980 im Rahmen der Behandlung eines Patienten mit einem Pseudomyxoma peritonei beschrieben (Spratt et al. 1980). PH Sugarbaker verfeinerte diese Technik und gilt heute als Vorreiter dieses Verfahrens. Basierend auf seinen Erfahrungen und Veröffentlichungen wurden Standards des chirurgischen Vorgehens und spezielle Scoring-Systeme entwickelt. Hierauf wird im folgenden Abschnitt eingegangen.

Esquivel und Sugarbaker untersuchten 1998, ab welcher Ausdehnung der peritonealen Metastasierung Patienten von einer kompletten chirurgischen Zytoreduktion (CRS) mit HIPEC nicht mehr profitierten. Zum besseren Scoring solcher Fälle wurde der Peritoneal Cancer Index (PCI) definiert. Hier wird die Bauchhöhle in 13 Regionen unterteilt und für jede Region die Ausdehnung des Tumorbefalls angegeben (Abbildung 3).

	<u>Regions</u>	<u>Lesion size</u>	<u>Lesion size score</u>
	0 Central	_____	LS 0 No tumor seen
	1 Right upper	_____	LS 1 Tumor up to 0.5 cm
	2 Epigastrium	_____	LS 2 Tumor up to 5 cm
	3 Left upper	_____	LS 3 Tumor >5 cm
	4 Left flank	_____	or confluence
	5 Left lower	_____	
	6 Pelvis	_____	
	7 Right lower	_____	
	8 Right flank	_____	
	9 Upper jejunum	_____	
	10 Lower jejunum	_____	
	11 Upper ileum	_____	
	12 Lower ileum	_____	



PCI

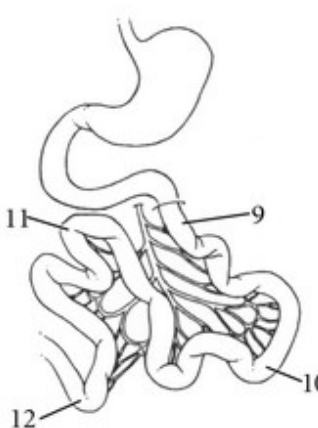


Abbildung 3; Erhebungsbogen des Peritoneal Cancer Index nach Sugarbaker (Esquivel 1999)

Ein alternatives Scoring-System wurde bereits 1994 von Gilly beschrieben, welches fünf Schweregrade des Tumorbefalls definiert (Tabelle 1) (Gilly et al. 1994).

Stadium	Lokalisation / Läsionsgröße
G0	Keine Karzinose
G1	Lokale kleinknotige Karzinose (< 5mm) nahe Primärtumor
G2	Disseminierte kleinknotige Karzinose im gesamten Peritoneum
G3	Disseminierte großknotige Karzinose (< 2cm)
G4	Disseminierte, großknotige und konfluierende Karzinose (> 2cm)

Tabelle 1; Scoring-System nach Gilly (C. Koppitsch und Sebek 2012)

Nachteil dieser Klassifikation ist, dass keine eindeutige Aussage über die mögliche Resektabilität der Karzinose möglich ist (Glehen et al. 2004).

Glehen et al. analysierten in einer retrospektiven Multicenterstudie den Einfluss des PCI auf das Gesamtüberleben und resümierten eine schlechtere Prognose für Patienten mit einem PCI > 12 (Glehen et al. 2010).

Sugarbaker beschrieb 1995 das Ziel, das Prinzip und die Durchführung der Peritonektomie ausführlich (Sugarbaker 1995). Es wurde unter anderem betont, dass zum Erreichen einer guten Langzeitprognose die Entfernung aller sichtbaren tumorsuspekten Läsionen essentieller Bestandteil des Verfahrens ist. Bei malignen Veränderungen des Peritoneums werden im Wesentlichen 6 Schritte der kompletten Peritonektomie beschrieben und in entsprechende Regionen unterteilt:

- Entfernung des Omentum majus kombiniert mit der Splenektomie
- Peritonektomie des linken oberen Quadranten
- Peritonektomie des rechten oberen Quadranten
- Entfernung des Omentum minus kombiniert mit der Cholezystektomie und dem „Stripping“ der Bursa omentalis
- Peritonektomie des Beckens kombiniert mit einer Sigmaresektion und ggf. einer Hysterektomie
- Resektion des Magenantrums

Diese Schritte stellen auch weiterhin die Basis der kompletten Peritonektomie dar. Allerdings sind sich Experten inzwischen darüber einig, dass die Peritonektomie bei einer lokalisierten Karzinose auf makroskopisch sichtbare Bereiche beschränkbar bleiben sollte. Eine Ausnahme hiervon stellt das peritoneale Mesotheliom dar. Läsionen mit einer Größe von $< 2,5$ mm können elektro-vaporisiert werden (Kusamura et al. 2008).

Wie bereits oben erwähnt, sollte außerdem, wenn möglich, auf eine Splenektomie und Pankreas(teil)-Resektion wegen nachgewiesener Erhöhung der perioperativen Mortalität und Morbidität verzichtet werden (McCulloch et al. 2005).

Ein wichtiges Kriterium für die Prognose stellt nach Abschluss der zytoreduktiven Chirurgie die Angabe der Vollständigkeit der Resektion in Form des „Completeness of cytoreduction score“ (CCS) dar (Abbildung 4).

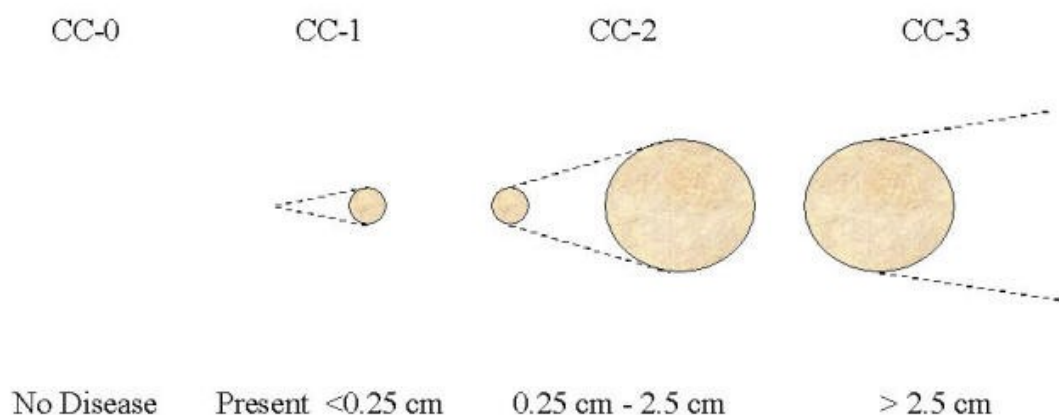


Abbildung 4; schematische Darstellung des CCS (Sugarbaker 1998)

So zeigte sich in mehreren Studien ein direkter Zusammenhang zwischen CCS und dem Gesamtüberleben bei Patienten mit einer Peritonealkarzinose diverser Primärtumoren. Ein CC-Score von 0 - 1 ist im Vergleich zu einem höheren Wert mit einer signifikant längeren Überlebenszeit vergesellschaftet (CCS 0: 32,9 Monate; CCS 1: 12,5 Monate; CCS 2: 8,1 Monate) (Glehen et al. 2004).

Yonemura konnte diesen Zusammenhang 2005 bestätigen. Er fand eine 5-Jahres-Überlebensrate bei mit CRS und HIPEC therapierten Patienten mit einem metastasierten

Magenkarzinom von 13% nach kompletter Zytoreduktion gegenüber 2% nach inkompletter Resektion (Yonemura et al. 2005).

Dieses ausgedehnte chirurgische Verfahren ist zum einen mit einer langen Lernkurve verbunden und bedarf einer etablierten intra- und postoperativen Versorgung, um ein optimales Outcome zu erreichen. Es gibt aktuell keine Vergleichsstudien, die eine geringere Morbidität oder Mortalität mit der Expertise des behandelnden Chirurgen bzw. der Einrichtung verbinden. Man schätzt aber, dass ca. 140 Eingriffe durchgeführt werden müssen, um die Komplikationsrate akzeptabel zu halten und das beste onkologische Ergebnis zu erreichen (Piso et al. 2013).

Nach Abschluss der kompletten CRS wird die hypertherme intraperitoneale Chemotherapie durchgeführt. Der Vorteil der lokalen Applikation einer hyperthermen chemotherapeutischen Spüllösung gegenüber einer systemischen Chemotherapie besteht in der deutlich höheren lokalen Konzentrationen der Wirkstoffe. Hierbei wird bei höherer Exposition der intraabdominellen Strukturen der restliche Körper weniger belastet und die Rate der systemischen Nebenwirkungen bleibt gering (Verwaal et al. 2003).

Die Medikamente, die für die intraperitoneale Verabreichung verwendet werden, sind in der Regel hydrophil und haben eine große Molekülgröße, so dass sie nur langsam die Peritoneum-Plasma-Barriere überwinden und sich somit effektiver in der Bauchhöhle verteilen können. Durch verschiedene Mechanismen wird das Ansprechen der Tumorzellen in Verbindung mit einer Hyperthermie erhöht. So hat die Temperaturerhöhung selbst durch die Induktion einer selektiven Zytotoxizität einen antikanzerogenen Effekt. Außerdem wird die Wirksamkeit verschiedener Chemotherapeutika (z.B. Doxorubicin, Mitomycin C, Docetaxel, Gemcitabine) durch eine milde Hyperthermie (41 – 42° C) erhöht (Van der Speeten et al. 2009). Die verwendeten Medikamente unterscheiden sich nach der Tumorentität; die häufigsten zur intraperitonealen Behandlung der PC gastrointestinaler Tumoren verwendeten Zytostatika sind Mitomycin C, Cisplatin, Doxorubicin und Oxaliplatin. Elias et al. Schlagen zusätzlich 2003 vor, der intraperitonealen Applikation von Oxaliplatin eine systemische, intraoperative Gabe von 5-FU voranzustellen (bidirektionale intraoperative Chemotherapie) (Elias und Sideris 2003). Hierdurch soll ein bidirektionaler Diffusionsgradient erzeugt werden, der die Gewebspenetration der Chemotherapie erhöht.

2011 wurde eine multizentrische Phase II initiiert, welche die Wirksamkeit einer bidirektionalen Chemotherapie zur Behandlung des pmM untersucht. Die endgültigen

Ergebnisse der „Clinical Trial at Neoadjuvant Peritoneal and Systemic Chemotherapy Plus HIPEC in Gastric Carcinomatosis“ (NCT01342653) werden 2017 erwartet.

Es existieren verschiedene Methoden zur Applikation der HIPEC. Diese werden nachfolgend im Detail beschrieben (vgl. Kulu et al. 2014):

1. Das offene Verfahren:

Beim offenen Verfahren werden die Wundränder durch einen speziellen Retraktor angehoben. Dies dient dem Schutz und der Sicherung vor toxischen Einwirkungen der Chemotherapeutika. Über diesen Retraktor wird eine Folie gespannt, um die negative Wirkung gesundheitsschädlicher Gase zu reduzieren. In dieser Folie befindet sich eine Inzision oder ein bereits eingearbeiteter Handschuh (sog. „Glovebox“), der es dem Chirurgen erlaubt, ggf. Manipulationen in der Bauchhöhle vorzunehmen.

2. Das geschlossene Verfahren

Beim diesem Verfahren wird die Bauchhöhle wasserdicht vernäht, die HIPEC wird über einen geschlossenen Kreislauf appliziert. Durch Lageveränderungen des Patienten wird eine bessere Verteilung der Medikamente gewährleistet. Vorteil dieser Methode sollen die höhere Sicherheit des Personals und eine bessere Wärmekonstanz sein.

3. Das halbgeschlossene Verfahren

Diese Methode kann als Weiterentwicklung des offenen Systems angesehen werden. Hier werden das Operationsgebiet und der vorhandene Retraktor wasserdicht mit einer Art Vorhang bedeckt. In diesen ist ebenfalls eine zentrale Öffnung eingelassen, die einen manuellen Zugriff ermöglicht.

4. Der Peritoneal Cavity Expander

Eine Variation des offenen Verfahrens stellt der sogenannte „Peritoneal Cavity Expander“ (PCE) dar. Der PCE ist ein aus Acryl bestehender Zylinder mit Kathetern, welche einen sicheren Zu- und Abfluss gewährleisten. Nach Komplettierung der CRS wird dieser in der Bauchhöhle platziert und mit erwärmter Chemotherapie-Lösung befüllt. Der Dünndarm kann anschließend darin aufgenommen und durch den Chirurgen bei Bedarf manipuliert werden.

Alle diese Methoden haben ihre Vor- und Nachteile. Ein retrospektiver Vergleich zeigte, dass durch sämtliche dieser Techniken eine effektive Hyperthermie des Abdominalraums erzeugt werden kann. Jedoch ist bei dem offenen Verfahren durch den deutlich erhöhten Wärmeverlust eine stärkere Erhitzung des Perfusates erforderlich (Struller et al. 2013).

Lange bestand kein Konsens, ob Anastomosen prä- oder postinterventionell angelegt werden sollten. 2006 konnten Pelz et al. nachweisen, dass im Rattenmodell nach HIPEC die Rate der Anastomoseninsuffizienzen signifikant erhöht war, allerdings unabhängig vom Zeitpunkt der Anastomosenanlage (Pelz et al. 2006).

Klinische Studien und monozentrische Beobachtungen konnten die erhöhte Rate an Insuffizienzen jedoch nicht bestätigen (Zivanovic et al. 2014, Zopf et al. 2012, Kerscher et al. 2008).

In einigen Zentren wird in Kombination mit der HIPEC, oder auch separat, eine sog. EPIC („Early postoperative intraperitoneal chemotherapy“) durchgeführt. Hierbei handelt sich um ein Verfahren, bei dem in der frühen postoperativen Phase Chemotherapeutika entweder über lokale Drainagen oder über ein peritoneal implantiertes Portsystem appliziert werden. So zeigt sich mit dieser Methode bezüglich der Logistik ein Vorteil; die Applikation kann ohne großen Aufwand auch auf einer Intensivstation erfolgen. Allerdings scheinen sich die Rate der postoperativen Komplikationen zu erhöhen und das allgemeine Wohlbefinden des Patienten zu verschlechtern (McConnell et al. 2013, Klaver et al. 2012).

In rein palliativer Intention ist die Applikation von Chemotherapie intraperitoneal auch ohne vorherige Zytoreduktion denkbar, beispielsweise wenn der PCI sehr hoch oder eine komplette Zytoreduktion technisch nicht möglich ist. Erste Ergebnisse der „Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy“ (PIPAC) wurden 2014 vorgestellt. Bei diesem Verfahren wird Oxaliplatin bei Körpertemperatur mit einer Dosierung von 92 mg/m^2 und einem Druck von 12 mmHg unter laparoskopischer Kontrolle in die Abdominalhöhle insuffliert. Die relativ gute Verträglichkeit und der induzierte Tumorregress inspirierten zu einer Evaluation unter Studienbedingungen (Reymond et al. 2014).

3. Ziele der Arbeit

Der Stellenwert der chirurgischen Therapie beim peritoneal metastasierten Magenkarzinom ist derzeit noch unklar. Wie oben beschrieben, gibt es jedoch Hinweise darauf, dass bestimmte Patienten mit einer limitierten peritonealen Metastasierung von einer maximalen chirurgischen Therapie profitieren könnten. Problematisch ist bisher die Identifikation geeigneter Patienten.

Im Rahmen der vorliegenden retrospektiven monozentrischen Beobachtungsstudie wurden über einen längeren Zeitraum Patienten mit einem pmM erfasst, die im DRK Mannische Krankenhaus Bad Frankenhausen einem multimodalen Behandlungskonzept unterzogen wurden. Ziel der Arbeit ist die Erfassung von prä- und intraoperativen Indikatoren, um Hinweise darauf zu erhalten, welche Patienten von diesem Schema profitieren, und welche Gruppe einer palliativen Systemtherapie zugeführt werden sollte.

Durch die Einbeziehung objektiver Befunde und die Anwendung standardisierter Klassifikationen soll eine gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse gewährleistet werden. Prognostisch relevante Zusammenhänge werden mit gängigen statistischen Verfahren demonstriert.

4. Methodik

4.1. Patientenkollektiv

An der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des DRK Mannische Krankenhauses Bad Frankenhausen wurden retrospektiv die klinischen, histopathologischen und radiologischen Daten von Patienten analysiert, welche im Zeitraum August 2008 bis April 2013 der Kombination einer perioperativen Chemotherapie und einer CRS mit HIPEC zugeführt wurden.

Das Therapieregime wurde individuell durch ein Tumorboard an unserer Klinik festgelegt, bei dem der onkologisch tätige Chirurg, ein Onkologe, ein Radiologe, ein Strahlentherapeut und ein Pathologe konsiliarisch befragt wurden.

Im genannten Zeitraum wurden 26 Patienten o.g. Regime unterzogen, 14 davon waren weiblichen, 12 männlichen Geschlechts.

Einschlusskriterien war die gesicherte peritoneale Metastasierung eines Magenkarzinoms und ein Karnofsky-Index $> 70\%$ (Tabelle 2).

100 %	Keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit
90 %	Fähig zu normaler Aktivität, kaum oder geringe Symptome
80 %	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich. Deutliche Symptome
70 %	Selbstversorgung. Normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich
60 %	Einige Hilfestellung nötig, selbständig in den meisten Bereichen
50 %	Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen
40 %	Behindert. Qualifizierte Hilfe benötigt
30 %	Schwerbehindert. Hospitalisation erforderlich
20 %	Schwerkrank. Intensive medizinische Maßnahmen erforderlich
10 %	Moribund. Unaufhaltsamer körperlicher Verfall
0 %	Tod

Tabelle 2; Karnofsky-Index (Karnofsky und Burchenal 1949)

Nicht untersucht wurden Patienten, bei denen bereits eine Vorbehandlung im Sinne einer chirurgischen Resektion oder systemischen Chemotherapie durchgeführt wurden. Ebenso stellte eine Fernmetastasierung in extraabdominelle Organsysteme ein Ausschlusskriterium dar.

Nach erfolgter Therapie wurde den Patienten ein Anschlussheilverfahren angeboten.

Die Reevaluation erfolgte in Abhängigkeit des Wohnortes des Patienten entweder durch ein in unserer Klinik durchgeführtes Restaging mit klinischer Untersuchung und Computertomographie oder durch telefonische Befragung des Hausarztes bzw. des Patienten mit der Bitte um Übersendung sämtlicher laborchemischer und bildgebender Befunde.

4.2. Multimodales Behandlungskonzept

4.2.1. Primäres Staging

Bei sämtlichen Patienten wurde das Karzinom mittels ÖGD detektiert. Hierfür wurden analog den aktuellen S3 Leitlinien zur Behandlung des Magenkarzinoms mindestens 8 – 10 Biopsien der suspekten Strukturen entnommen (AWMF 2012).

Eine peritoneale Metastasierung wurde mittels CT bzw. PET-CT des Abdomens oder einer chirurgischen Exploration durch Laparotomie bzw. Laparoskopie gesichert. Diese Primärdiagnostik erfolgte z.T. in unserer Klinik, es stellten sich aber auch Patienten aus anderen Standorten Deutschlands zur Behandlung in unserer Abteilung vor, bei denen diese Untersuchungen auswärts durchgeführt wurden. Sämtliche dieser externen prätherapeutischen Befunde lagen uns vor.

Eine EUS stellte für unsere Patientenklientel keine erforderliche Untersuchung dar, da bei nachgewiesenem pmM die T- und N- Kategorie keinen Einfluss auf das Behandlungsregime hatte. Aus demselben Grund wurden primär die histopathologischen Subtypen und das Grading nicht berücksichtigt.

Spezifische Tumormarker wurden in dieser Untersuchung nicht berücksichtigt.

Individuelle Risikofaktoren wurden ebenfalls nicht mituntersucht und erfasst.

4.2.2. Induktions-Chemotherapie

Alle Patienten wurden dem FLOT-Schema unterzogen, welches von Al-Batran et al. 2008 publiziert wurde. Hierbei erhielten sie präoperativ jeweils 3 Zyklen des nachfolgend aufgeführten Schemas nach Al-Batran (Tabelle 3).

Oxaliplatin	85 mg / m ²	Infusion (120 `)	Tag 1
Docetaxel	50 mg / m ²	Infusion (30 – 60 `)	Tag 1
Folinsäure	200 mg / m ²	Infusion (30`)	Tag 1
5-FU	2.600 mg / m ²	Infusion (24 h)	Tag 1
> Wiederholung am Tag 15			

Tabelle 3; Schematische Darstellung des FLOT-Schemas (Al-Batran et al. 2008)

4.2.3. Zytoreduktive Chirurgie

Nach Abschluss der neoadjuvanten Therapie erfolgten eine Kontroll-ÖGD sowie ein Kontroll-CT des Abdomens. Wenn ein Tumorprogress im Sinne einer Zunahme der Tumormasse oder einer fortschreitenden Filialisierung ausgeschlossen werden konnte, wurden die Patienten der definitiven Chirurgie zugeführt. Um eine Homogenität des Verfahrens zu gewährleisten, wurden sämtliche Eingriffe ausschließlich von einem Chirurgen durchgeführt, welcher über hinreichende Erfahrungen mit dieser Technik verfügt und hierüber eigene Ergebnisse publizierte (Müller und Hilger 2003).

Ziel der Operation war das Erreichen makroskopischer Tumorfreiheit. Mit dieser Intention erfolgte in allen Fällen die totale Gastrektomie mit Rekonstruktion durch eine ausgeschaltete Jejunumschlinge nach Roux-Y.

Eine D2-Lymphknotendisektion wurde ebenfalls regelmäßig durchgeführt.

Die peritoneale Aussaat wurde durch den PCI nach Sugarbaker kategorisiert (Tabelle 4).

Peritoneal Cancer Index nach Sugarbaker			
1	rechts oben	2	Epigastrium
		3	links oben
8	rechte Flanke	0	Zentral
		4	linke Flanke
7	rechts unten	6	Becken
		5	links unten
9	oberes Jejunum linker Oberbauch		
10	unteres Jejunum linker Unterbauch		
11	oberes Ileum rechter Oberbauch		
12	unteres Ileum rechter Unterbauch		
Knotengröße			
0	kein Tumor sichtbar		
1	< 0,5 cm = gering		
2	< 5 cm = mäßig		
3	> 5 cm oder konfluierend = ausgedehnt		

Tabelle 4; Erläuterung des PCI nach Sugarbaker (Koppitsch und Sebek 2012)

Die Peritonektomie wurde nach dem ebenfalls von PH Sugarbaker beschriebenen Verfahren durchgeführt (Sugarbaker 1999). Hierbei nutzten wir standardmäßig das Prinzip der elektroevaporativen Chirurgie und peritonektomierten selektiv und zentripetal. In mehreren Fällen war im Zuge der angestrebten R0 - Resektion eine multiviszerales Resektion erforderlich.

Die abschließende makroskopische Tumorfreiheit wurde mit dem Completeness of Cyto-reduction Score (CCS) erfasst (Tabelle 5).

Ebenso wurde untersucht, ob und in welchem Maße Aszites als Folge der peritonealen Metastasierung vorhanden war.

Score	Definition	Kriterien
CC 0	vollständig unvollständig	keine sichtbaren Tumorresiduen
CC 1		Tumorreste < 0,25 cm
CC 2		Tumorreste > 0,25 cm bis < 2,50 cm
CC 3		Tumorreste > 2,50 cm

Tabelle 5; Definition des Completeness of Cytoreduction Score (Koppitsch und Sebek 2012)

Die postoperative Komplikationsrate wurde anhand der Clavien-Dindo-Klassifikation erfasst (Tabelle 6).

Grad I	Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne die Notwendigkeit einer Intervention (medikamentös, radiologisch, chirurgisch)	
Grad II	Leichte Komplikationen, die einer medikamentösen Intervention, Bluttransfusion oder parenteralen Ernährung bedürfen	
Grad III	Komplikationen, bei denen eine chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention notwendig ist	
	a	wie zuvor jedoch ohne Vollnarkose
	b	wie zuvor jedoch mit Vollnarkose
Grad IV	Lebensbedrohliche Komplikation, die eine intensivmedizinische Behandlung verlangen	
	a	Versagen eines Organs
	b	Versagen mehrerer Organe
Grad V	Tod durch Komplikation hervorgerufen	

Tabelle 6; Einteilung der postoperativen Komplikationen nach Clavien-Dindo (Dindo et al. 2004)

Es wurde außerdem die Aszitesmenge bestimmt, welche nach Eröffnung der Abdominalhöhle vorgefunden wurde. Die quantitative Menge wurde durch das Ablesen des Saugbeutels vor der Instillation jeglicher Flüssigkeiten bestimmt.

4.2.4. Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie

Zur intraperitonealen Applikation der Zytostatika verwendeten wir standardmäßig die offene Kolosseum-Technik (Abbildung 5).

Über 45 min wurden 4000 ml der Spüllösung mit einer angestrebten Temperatur von 41,5°C mit einer Flussrate von 1500 ml/min perfundiert.

Als Medikamente wurden regelmäßig 80 mg/m² Taxotere und 200 mg/m² Oxaliplatin verwendet.

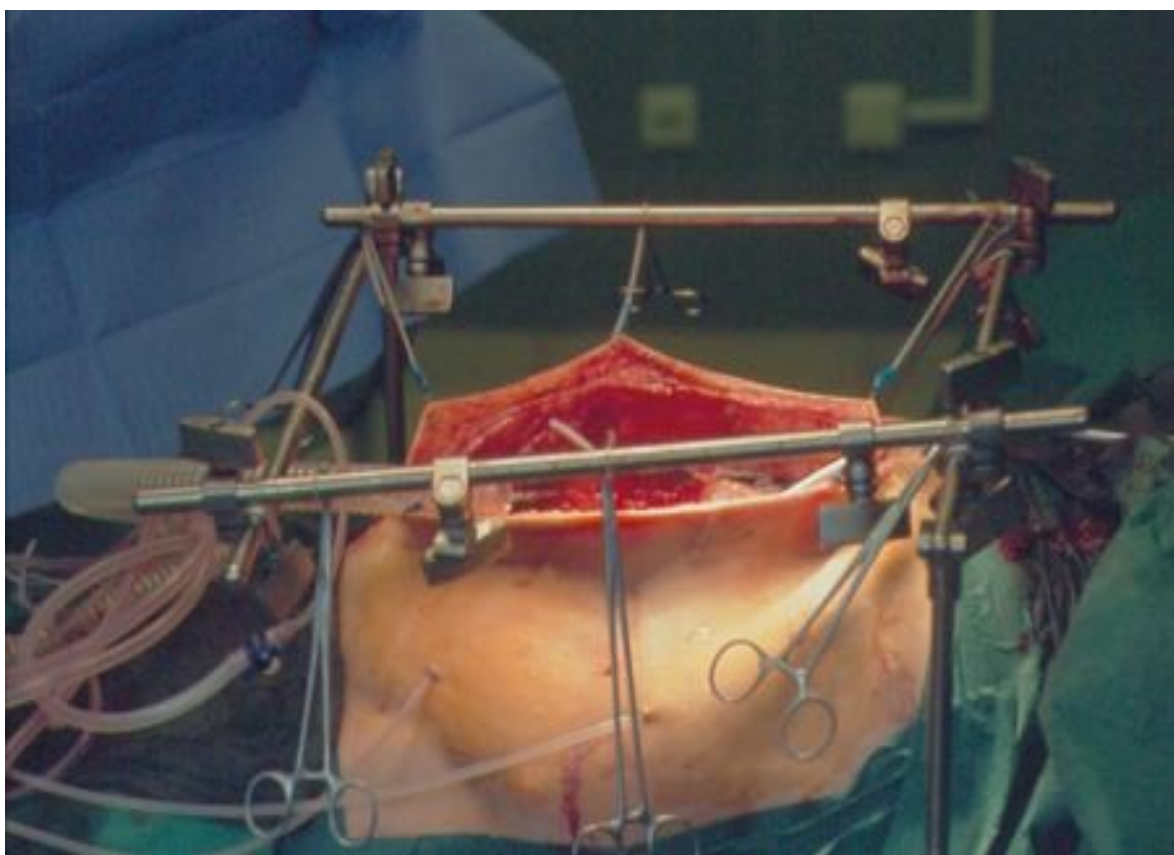


Abbildung 5; intraoperativer Situs mit Demonstration des "Kolosseums" (Privatarchiv mit freundlicher Genehmigung Dr. med. H. Müller)

Als HIPEC-Gerät wird in unserer Klinik das LA-1 der Firma Skala® genutzt (Abbildung 6).

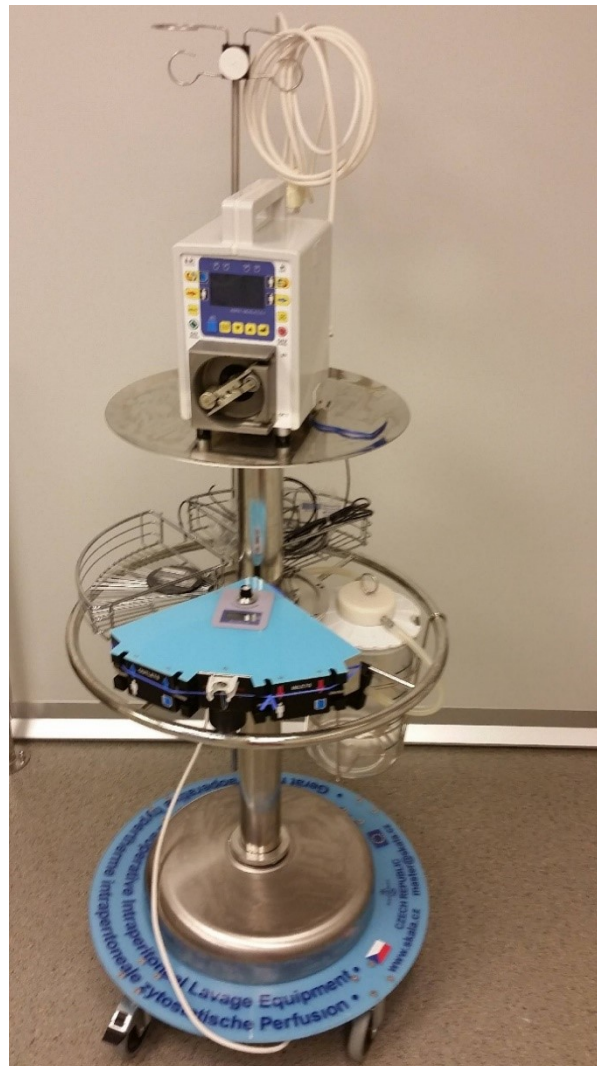


Abbildung 6; HIPEC-Gerät Skala LA-1 (Privatarchiv mit freundlicher Genehmigung Dr. med. H. Müller)

4.2.5. Postoperative systemische Chemotherapie

Nach Abschluss der chirurgischen Leistung und einer durchschnittlichen Rekonvaleszenz von 3 Wochen wurde angestrebt, die systemische Chemotherapie mit erneut 3 Zyklen nach dem o.g. FLOT-Schema zu komplettieren.

Eine stationäre Rehabilitation wurde allen Patienten nach Beendigung der Gesamtbehandlung angeboten.

4.2.6. Reevaluation und statistische Auswertung

Die Reevaluation erfolgte in Abhängigkeit des Wohnortes des Patienten entweder durch ein in unserer Klinik durchgeführtes Restaging mit klinischer Untersuchung und Computertomographie oder durch telefonische Befragung des Hausarztes bzw. des Patienten mit der Bitte um Übersendung sämtlicher aktueller laborchemischen und bildgebenden Befunde.

Für die statistische Auswertung wurde die Statistiksoftware SPSS (Version 22.0.0.0) verwendet, für die Abbildung statistischer Ergebnisse kam das Add-In WinStat® für Microsoft® Excel (Version 2012.1) zum Einsatz.

Die Analyse beinhaltet als deskriptive Statistik die Evaluation des Medians und der Range. Das mediane Überleben, definiert als Zeitpunkt der Erstdiagnose bis zum Tag des Ablebens des Patienten oder dem Zeitpunkt des letzten Patientenkontaktes, wurde mit dem Log-Rang-Test erfasst und in Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

Erfasst wurde der Status „lebend“ oder „verstorben“. Die Todesursache konnte nicht in allen Fällen eindeutig definiert werden, somit ist die Unterscheidung zwischen Tumorprogress, Rezidiv, Folgeerkrankungen oder sonstiger Ursache nicht möglich.

Weiterhin wurde die 30-Tagesmortalität als postoperative Mortalität erfasst.

Die Alters- und Geschlechterverteilung wurde deskriptiv beschrieben, ebenso die prä-, intra- und postoperativen Befunde.

Der Einfluss verschiedener histopathologischer, intraoperativer und postoperativer Befunde auf das Gesamtüberleben wurde ebenfalls mit Hilfe des Kaplan-Meier-Schätzers statistisch dargestellt.

Bei relevanten Fragestellungen bezüglich der Zusammenhänge einzelner Faktoren wurde eine Korrelationsanalyse nach Spearman durchgeführt.

Da in der Literatur keine einheitlichen Richtlinien zur Bewertung des Korrelationskoeffizienten (r_s) vorliegen, erfolgte die Interpretation anhand folgender Übersicht (Tabelle 7).

$ r_s $	Interpretation
0,0 – 0,2	kein bis geringer Zusammenhang
0,2 – 0,5	schwacher bis mäßiger Zusammenhang
0,5 – 0,8	deutlicher Zusammenhang
0,8 – 1,0	hoher bis perfekter Zusammenhang

Tabelle 7; Interpretation des Korrelationskoeffizienten nach Spearman (r_s)

Bei der Beurteilung des Zusammenhanges von nominalen und metrischen Merkmalen wurde die logistische Regressionsanalyse verwendet.

Das Signifikanzniveau wurde bei allen Erhebungen mit $p < 0,05$ festgelegt.

5. Ergebnisse

5.1. Altersverteilung

Sämtliche 26 Patienten konnten in die Auswertung eingeschlossen werden. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose betrug das mediane Alter 50 Jahre (Range 39 – 71).

In Abbildung 7 wird die Altersverteilung dargestellt. Zur besseren Übersicht wurden die Lebensabschnitte in 5-Jahres-Schritte unterteilt (Abbildung 7).

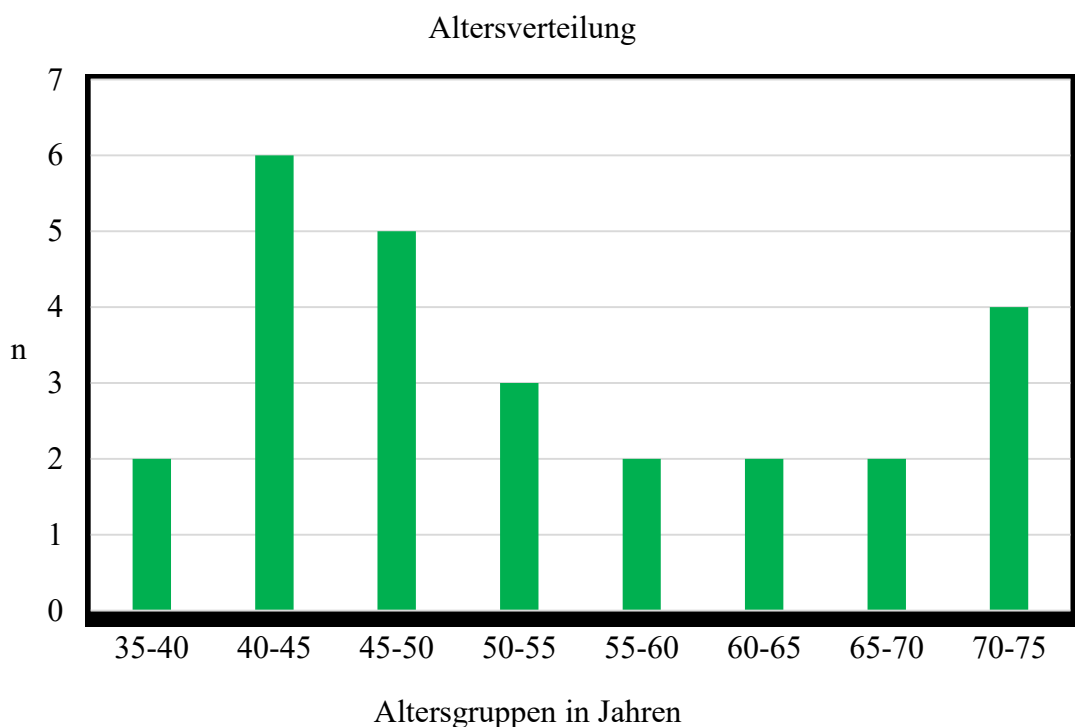


Abbildung 7; Verteilung nach Altersgruppen

5.2. Perioperative Verweildauer

Die Verweildauer der Patienten zum Zeitpunkt der definitiven Chirurgie, definiert als Summe der Belegungstage prä- und postoperativ, betrug median 16 Tage (Range 11 – 38 Tage). Die präoperative Vorbereitung erforderte maximal 2 stationäre Tage.

5.3. Operationszeit

Die mediane Operationszeit betrug 243 Minuten (Range 180 – 400 Minuten). Proportional beeinflusst wurde diese durch das erforderliche Resektionsausmaß.

5.4. Ausdehnung der Peritonealkarzinose

Die Ausdehnung der Peritonealkarzinose wurde über den PC-Index nach Sugarbaker dokumentiert. Eine peritoneale Metastasierung fand sich bei allen Patienten. Der mediane PCI lag bei 10 (Range 5 – 24). Die Ausdehnung der peritonealen Metastasierung im Einzelnen ist in Abbildung 8 dargestellt:

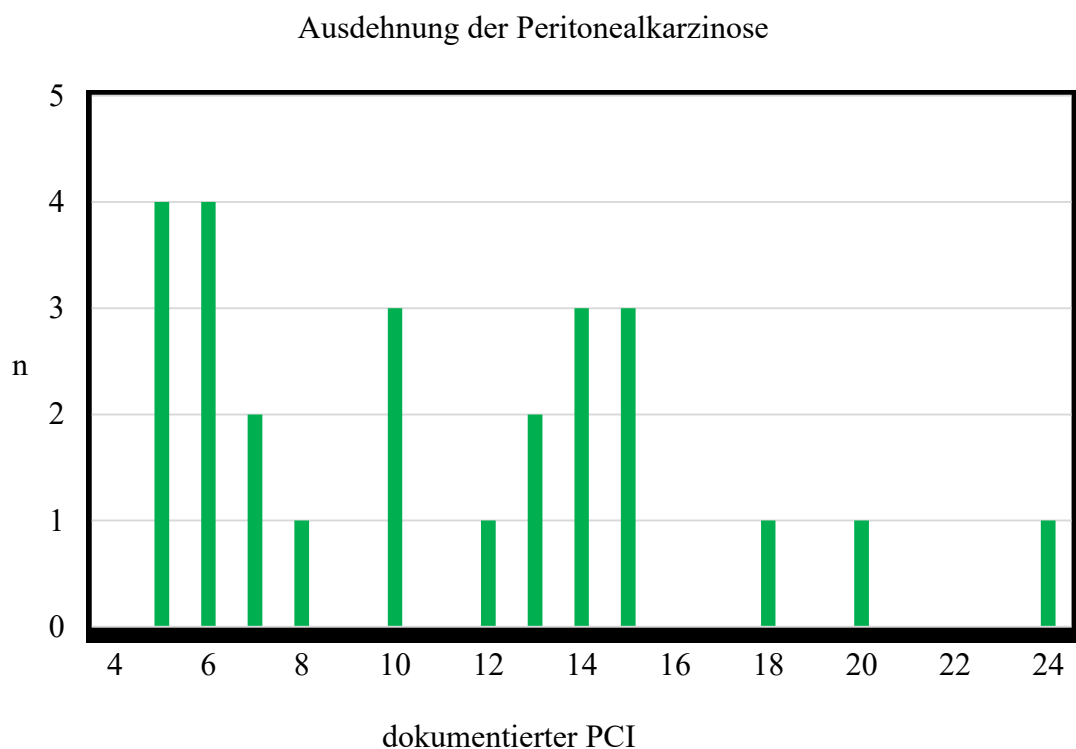


Abbildung 8; Ausdehnung der Peritonealkarzinose

5.5. Aszitesmenge

Da das Vorhandensein bzw. die Menge des Aszites in die Auswertung mit einbezogen werden sollte, wurden auch die intraoperativ vorgefundenen Volumina erfasst (Tabelle 8).

Aszitesmenge	n	%
0 ml	18	69 %
< 500 ml	4	31 %
> 500 ml	4	

Tabelle 8; intraoperative Aszitesmengen, tabellarisch dargestellt

5.6. Operationsleistungen

Die Intention der Gastrektomie mit D2-LAD konnte in allen dokumentierten Fällen eingehalten werden. Ebenso wurde die Peritonektomie durchgeführt, im Wesentlichen im Sinne einer partiellen Peritonektomie (Tabelle 9, vgl. Abbildung 3).

Peritonektomien	n	%
2 Regionen	12	46
3 Regionen	6	23
4 Regionen	5	19
5 Regionen	3	12

Tabelle 9; Ausdehnung der Peritonektomie, tabellarisch dargestellt

5.7. Resektionsausmaß

Zum Erzielen der makroskopischen Tumorfreiheit waren neben der Peritonektomie im Rahmen der CRS Resektionen anderer Organe unumgänglich. Eine Übersicht des Resektionsausmaßes zeigt folgende Tabelle (Tabelle 10).

Resektion	Anzahl der Resektionen
- Cholezystektomie	14
- Appendektomie	5
- Pankreaslinksresektion	5
- Splenektomie	8
- Ileumresektion	3
- Kolonresektion	
○ Hemikolektomie rechts	2
○ Hemikolektomie links	2
○ Subtotale Kolektomie	2
○ Sigmaresektion	1
- Rektumresektion	5
- Adnektomie	12
- Hysterektomie	9
- Blasenteilresektion	1
- Leberteilresektion	3
- Zwerchfellteilresektion	7
- Ureterteilresektion	1
- Bauchwandresektion	1

Tabelle 10; Resektionsausmaße und viszerale Resektionen

Bei lediglich 2 Patienten konnte die Resektion auf die Gastrektomie und die Peritonektomie beschränkt bleiben, 2 Operationen erforderten die Resektion von 7 weiteren Organen. Im Median zeigen sich pro Eingriff 3 zusätzliche resezierende Maßnahmen.

5.8. Vollständigkeit der Resektion

Mit dem CCS wurde das chirurgische Ergebnis definiert. Eine vollständige Resektion (CC 0 und CC 1) konnte in sämtlichen Fällen erzielt werden (Tabelle 11).

CCS	n	%
CC 0 – Resektion	18	100
CC 1 – Resektion	8	
CC 2 – Resektion	0	0
CC 3 – Resektion	0	0

Tabelle 11; postoperativer CCS, tabellarisch dargestellt

5.9. Komplikationen

Die postoperativen Komplikationen wurden erfasst, sofern sie während des stationären Aufenthaltes in unserer Klinik auftraten. Die Einteilung erfolgte entsprechend der standardisierten Clavien-Dindo-Einteilung in 4 Grade. Zwei Komplikationen konnten konservativ beherrscht werden, bei 5 Patienten war eine Relaparotomie während des stationären Aufenthaltes erforderlich. Bei insgesamt 93 angelegten intestinalen Nähten zeigten sich 2 Anastomoseninsuffizienzen und 1 Duodenalstumpfsuffizienz. Folgende Komplikationen wurden im Detail beobachtet (Tabelle 12 und 13).

- Grad II	
○ Wundheilungsstörung	1
○ Lungenembolie	1
- Grad III	
○ Subhepatischer Abszess	1
- Grad IV	
○ Subhepatischer Abszess	1
○ Anastomoseninsuffizienzen	2
○ Duodenalstumpfsuffizienzen	1

Tabelle 12; postoperative Komplikationen nach Clavien-Dindo

- Nahtinsuffizienzen	3 %
- Komplikationsrate III / IV	19 %
- Häufigkeit chirurgischer Reinterventionen	19 %

Tabelle 13; postoperative Komplikationen prozentual

5.10. Tumorhistologie und Laurén-Klassifikation

Die Aufarbeitung der Präparate zeigte in der Mehrzahl tubuläre Adeno- und Siegelringkarzinome (Tabelle 14).

Histologie	n	%
- Adenokarzinom ohne nähere Angaben	5	19
- Glanduläres Adenokarzinom	1	4
- Kribriformes Adenokarzinom	1	4
- Muzinöses Adenokarzinom	1	4
- Tubuläres Adenokarzinom	9	34,5
- Siegelringkarzinom	9	34,5

Tabelle 14; Verteilung der histologischen Subtypen, tabellarisch dargestellt

Die Laurén-Untertypen waren annähernd zu gleichen Anteilen vertreten (Tabelle 15).

Histomorphologie	n	%
Diffus	10	38
Mischtyp	8	31
Intestinal	8	31

Tabelle 15; Verteilung der Subtypen nach Laurén, tabellarisch dargestellt

Der Her2-neu –Status wurde bei 24 Patienten erfasst, er war in allen Fällen negativ.

5.11. TNM-Klassifikation und Grading

Hinsichtlich der T-Kategorie sowie des Grading zeigten sich in der Mehrzahl T4A - sowie ein überwiegender Anteil an schlecht differenzierten Karzinomen (Tabelle 16).

Primärtumor	n	%
- T1	0	0
- T2	1	4
- T3	10	38
- T4A	14	54
- T4B	1	4
Grading	n	%
- G1	0	0
- G2	3	12
- G3	23	88

Tabelle 16; T-Staging und Grading, tabellarisch dargestellt

In 76,9% der Fälle fand sich ein positiver Lymphknotenbefall. Im Median wurden pro Eingriff 28 Lymphknoten reseziert (Range 12 - 60). Hierbei zeigte sich ein medianer positiver Lymphknotenbefall von 4 (Range 0 - 34). Das Ergebnis der endgültigen histopathologischen Klassifikation zeigt folgende Tabelle (Tabelle 17).

N-Kategorie	n	%
N0	6	23
N1	5	77
N2	6	
N3	9	

Tabelle 17; histologisch nachgewiesener Lymphknotenbefall, tabellarisch dargestellt

5.12. Chemotherapie postoperativ

Postoperativ konnte nach einer entsprechenden Rekonvaleszenz von durchschnittlich 3 Wochen die Chemotherapie nach dem FLOT-Schema geplant fortgesetzt werden. Hierbei verzögerten weder postoperative Komplikationen noch sonstige Ursachen die Einleitung der Therapie. Diese wurde in 77 % komplettiert. 6 von 26 Patienten verstarben unter der laufenden postoperativen Behandlung. Folgende Tabelle soll die Komplettierung der postoperativen Chemotherapie verdeutlichen (Tabelle 18).

Postoperative systemische Chemotherapie	n	%
1 Zyklus	25	96
2 Zyklen	24	92
3 Zyklen	20	77

Tabelle 18; Komplettierung der postoperativen systemischen Chemotherapie ($n_{\text{ges}} = 26$)

5.13. Statistische Langzeiterfassung

Bei allen Patienten wurde ein Follow up durchgeführt. Dieses erfolgte durch unsere Klinik bei Patienten, die ortsnahe wohnhaft sind. Von Patienten, die entfernter leben, wurde telefonisch der Hausarzt in undefinierten Abständen kontaktiert. Zeitpunkt der letzten Befragung war der 01.07.2014.

Postoperativ verstarb kein Patient, die 30-Tagesmortalität lag bei somit bei 0%. Der früheste Todeszeitpunkt lag bei Tag 42; der Patient verstarb am Tumorprogress. Der längste Beobachtungszeitraum der noch lebenden Patienten lag bei 53 Monaten. Bis zum 01.07.2014 verstarben insgesamt 20 Patienten. Dabei ließ sich nicht in allen Fällen eindeutig klären, ob ein Tumorprogress, eine tumorbedingte Folgeerkrankung oder eine andere Ursache für den Tod der Patienten verantwortlich war.

Bei aktuell noch 6 Überlebenden liegt somit die Überlebensrate bis zum letzten Patientenkontakt bei 23%.

Das mediane Überleben (definiert als Zeitpunkt der Erstdiagnose bis zum Tode) wurde auf 17 Monate errechnet.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit in Monaten wird in Abbildung 9 nach Kaplan-Meier dargestellt.

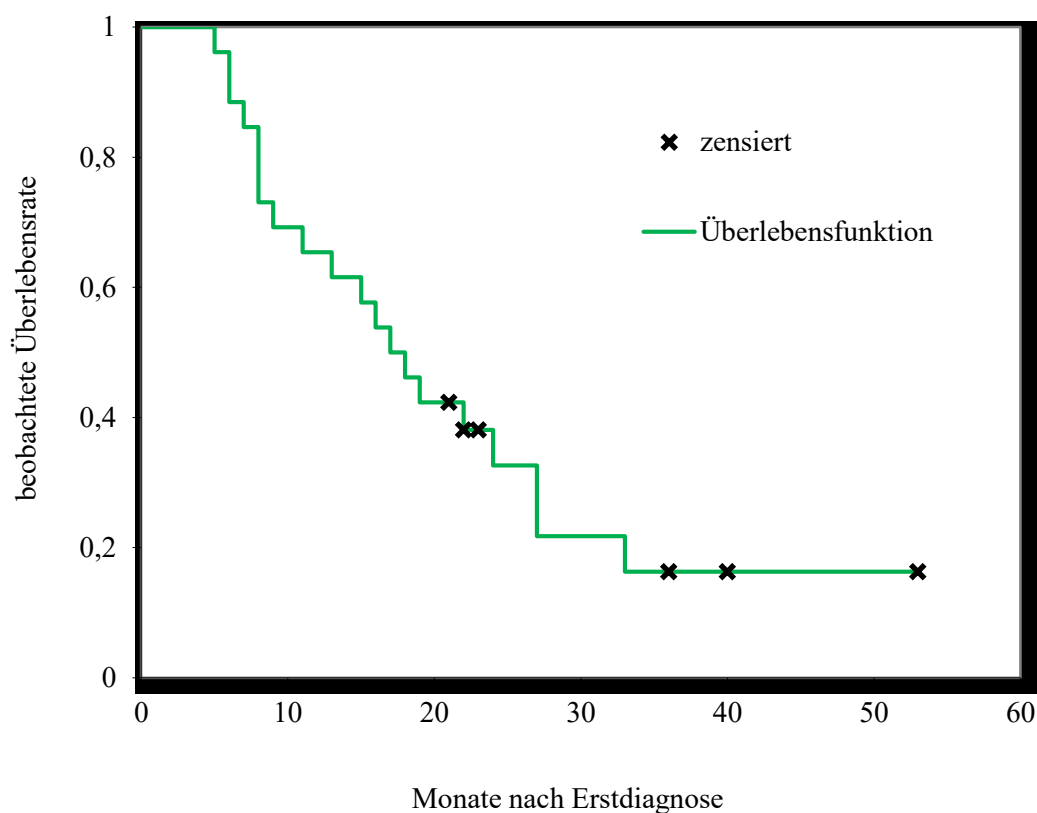


Abbildung 9; Überlebenswahrscheinlichkeit des gesamten Patientenkollektivs

5.13.1. Langzeiterfassung nach den präoperativen Befunden

Die präoperativ vorliegenden Befunde wurden erfasst und in Bezug zum Gesamtüberleben gesetzt. Wir untersuchten diesbezüglich das Grading, die histologische Laurén-Typisierung und die Histomorphologie des Primums. Aufgrund der relativ geringen Fallzahl wurde hierbei lediglich unterschieden, ob ein Adenokarzinom oder ein Siegelringkarzinom vorlag. Ebenso wurde das Patientengeschlecht und -alter bei der Erstdiagnose in die Auswertung mit einbezogen. Bei relevanten Einflüssen wird die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier dargestellt.

Es fanden sich überwiegend G3-Karzinome, eine G1-Situation zeigte sich in keinem Befund (Tabelle 16). Ein Einfluss des Grading auf das Überleben kann somit nicht beurteilt werden.

Bei insgesamt 9 Siegelring- und 17 Adenokarzinomen zeigt sich ein Trend zu einem längeren medianen Überleben für Patienten mit Adeno- gegenüber Siegelringkarzinomen ($p=0,052$, Abbildung 10).

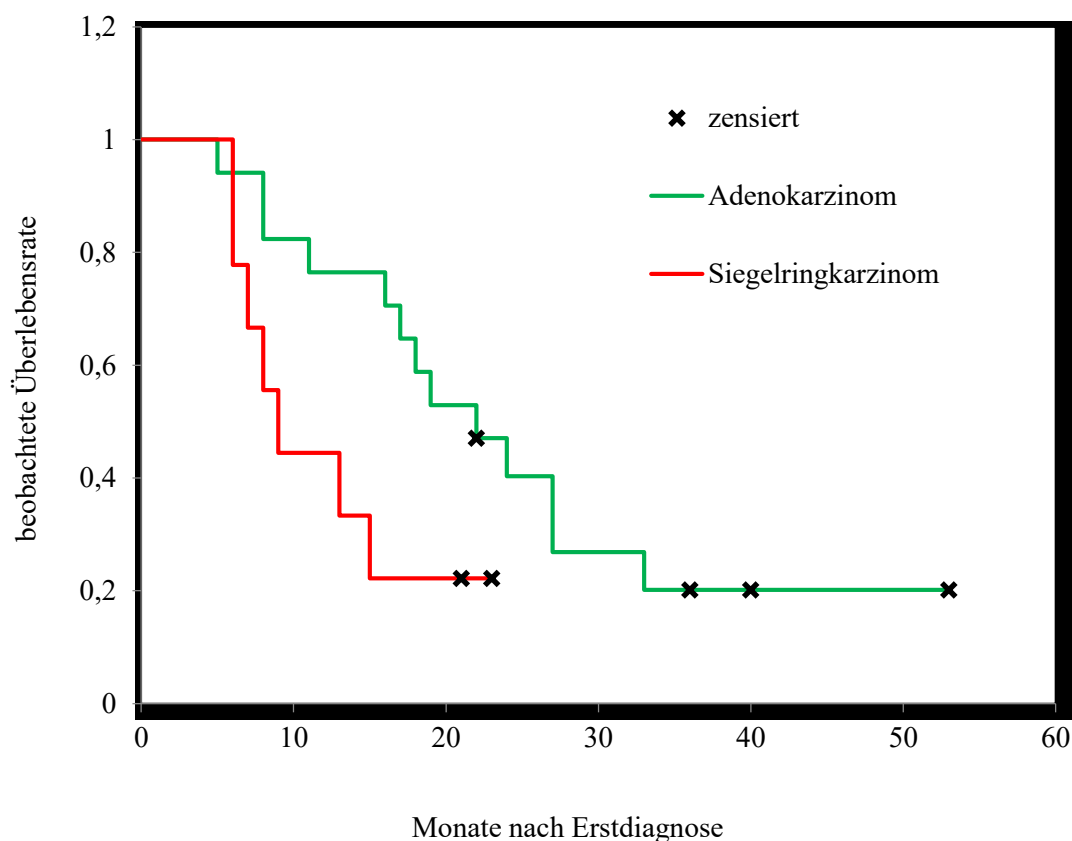


Abbildung 10; Einfluss der Histomorphologie auf das Überleben ($p = 0,052$)

Eine Abhängigkeit des Gesamtüberlebens vom Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, nominal skaliert nach dem Median von 50 Jahren, konnte statistisch nicht nachgewiesen werden (Tabelle 19).

Alter (nominal skaliert)	n
< 50 Jahre	13
> 50 Jahre	13

Tabelle 19; Einfluss der nominal skalierten Altersgruppen auf das Gesamtüberleben ($p=0,33$)

Bei annähernd gleicher Verteilung der Laurén-Typen (Tabelle 15) zeigt sich ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für Patienten mit intestinalem Typ nach Laurén gegenüber diffusem oder Mischtyp ($p=0,001$, Abbildung 11).

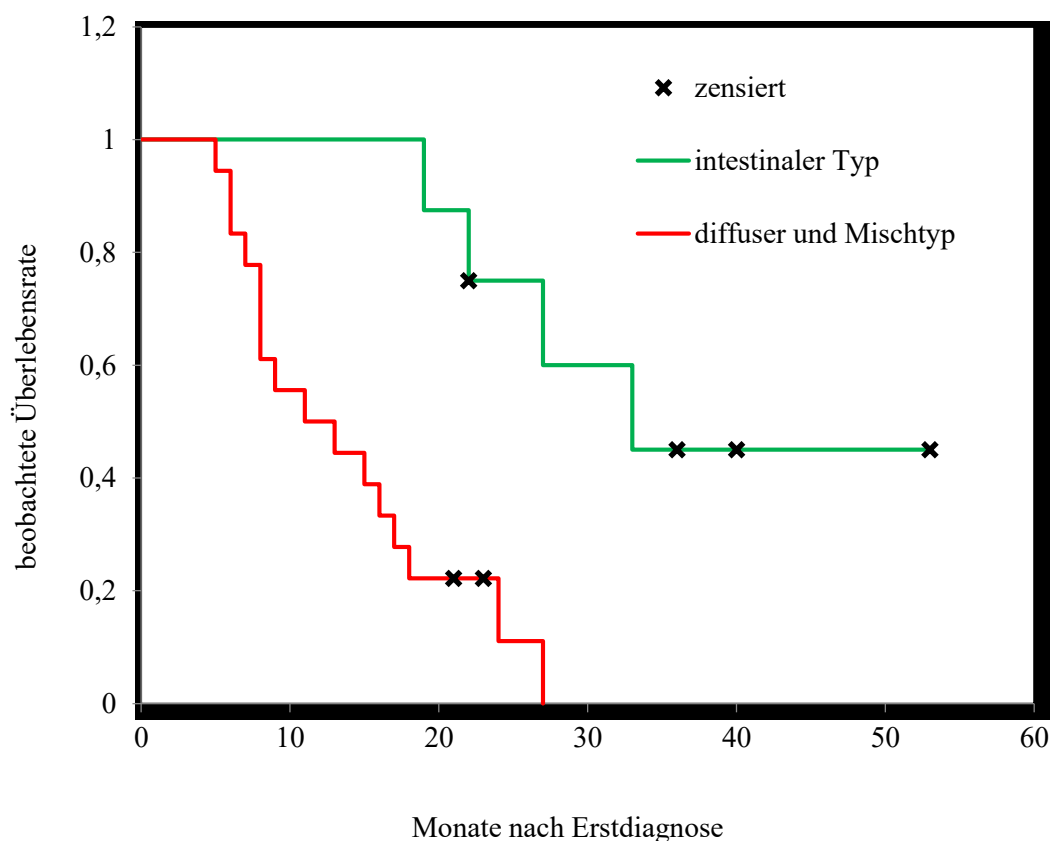


Abbildung 11; Einfluss der Laurén-Klassifikation auf das Überleben ($p = 0,001$)

Anhand der vorliegenden Daten lässt sich ein Einfluss des Patientengeschlechts auf die Prognose darstellen. Weibliche Patienten hatten ein signifikant kürzeres Gesamtüberleben als männliche ($p=0,024$, Abbildung 12).

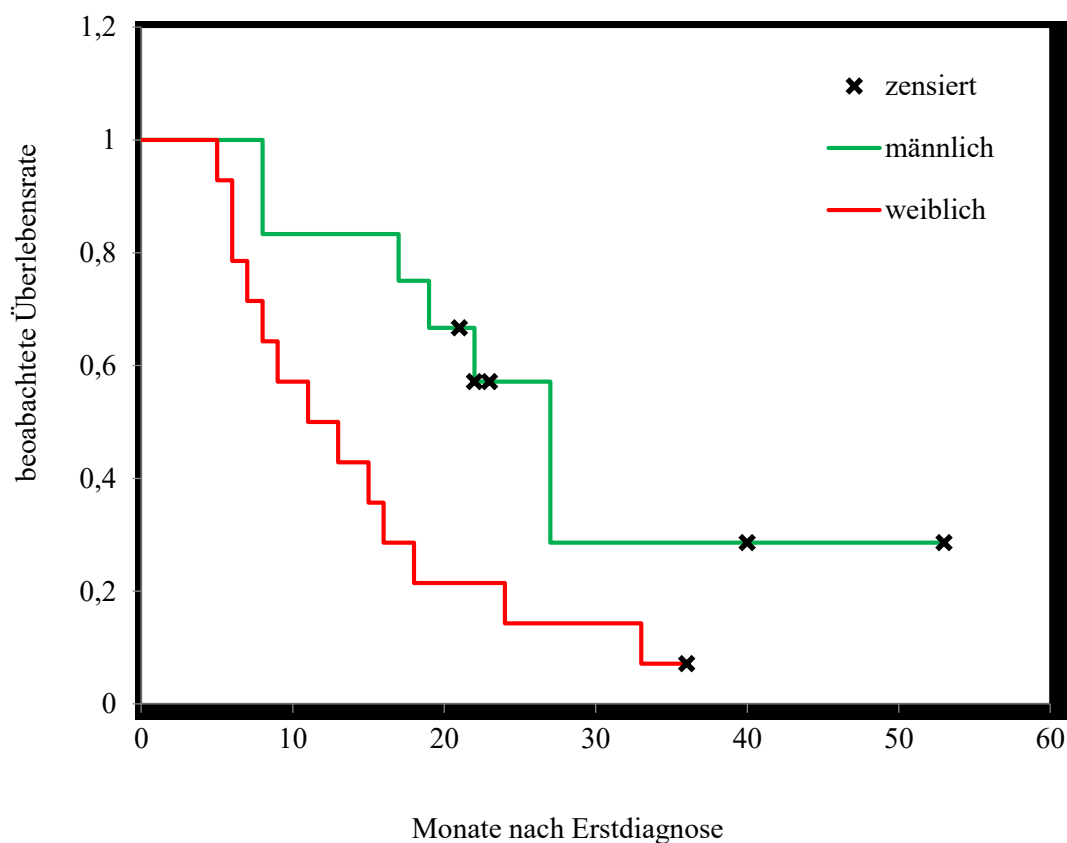


Abbildung 12; Einfluss des Geschlechts auf das Überleben ($p = 0,024$)

5.13.2. Entwicklung eines reproduzierbaren Score basierend auf präoperativen Prognosefaktoren

Anhand der oben aufgeführten, prognostisch signifikanten präoperativen Parameter wurde entsprechend dem Ziel dieser Arbeit ein Scoringssystem ausgearbeitet, das eine präoperative Prognoseabschätzung ermöglichen soll.

Eine Signifikanz zeigte sich nur für das Patientengeschlecht, die Histomorphologie des Tumors und dessen Laurén-Typisierung. Diese Parameter wurden nominal skaliert und empirisch erhobenen Werten zugeordnet.

Es ergibt sich daraufhin ein Flussdiagramm mit folgender Form (Abbildung 13):

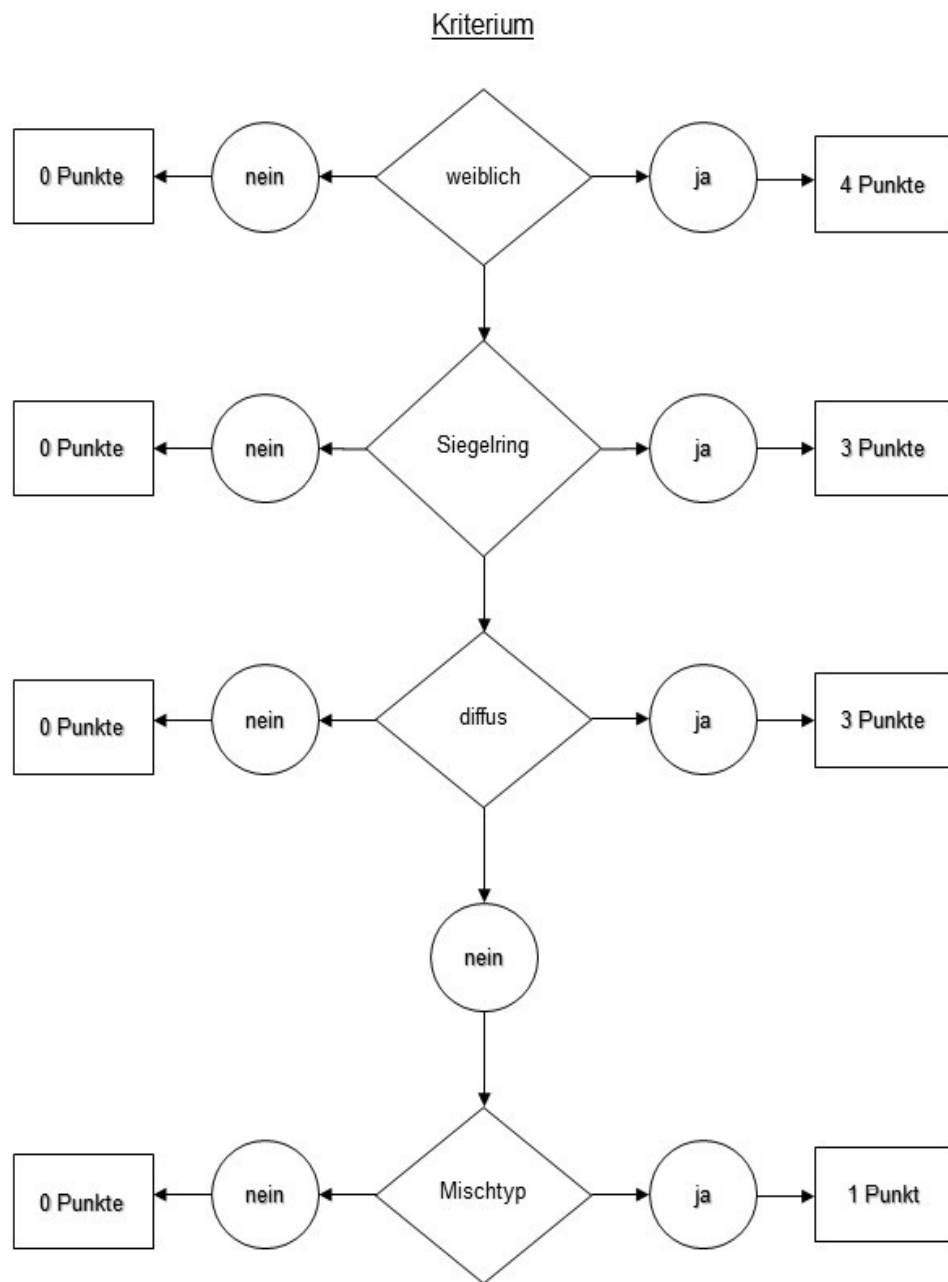


Abbildung 13; Flussdiagramm zur Bestimmung des präoperativen Score

Die den einzelnen Parametern zugeordnete Punktzahl wurde rein empirisch ermittelt und definiert nicht die Wertigkeit einer Merkmalsausprägung.

Ab einem Score von 7 und größer zeigt sich eine signifikant schlechtere Prognose bezüglich des medianen Überlebens (Abbildung 14).

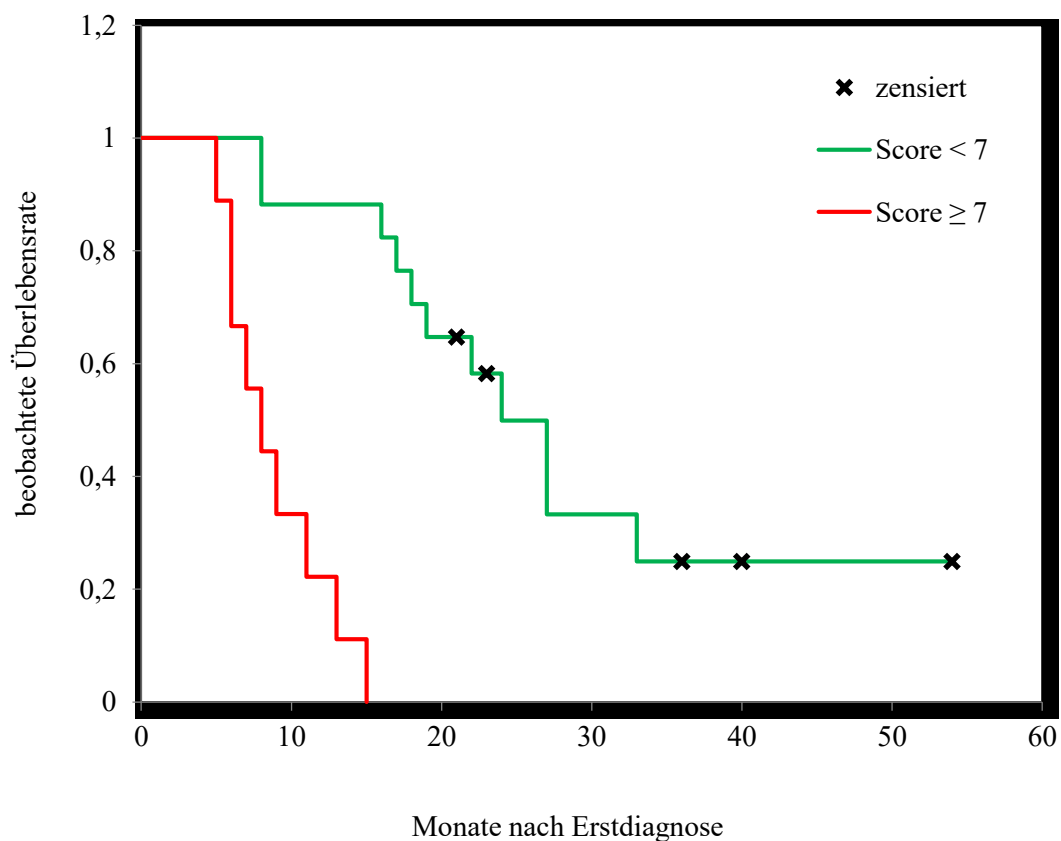


Abbildung 14; Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom präoperativen erhobenen Score ($p = 0,000$)

In der Patientengruppe, bei der ein Score von 6 und geringer erhoben werden konnte, findet sich somit ein medianes Überleben von 24 Monaten, während die Gruppe mit der schlechteren Prognose nur ein Gesamtüberleben von 8 Monaten aufweist.

Im Vergleich mit der statistisch bekannten Überlebenswahrscheinlichkeit von 6 Monaten (Spiliotis et al. 2011) beim pmM zeigt sich somit für die Patienten mit einem Score > 6 nur ein minimaler Überlebensvorteil, der bei einer individuellen Therapieentscheidung den Nutzen der multimodalen Behandlung relativieren sollte.

5.13.3. Langzeiterfassung nach den postoperativen Befunden

Nach erfolgter Resektion konnte eine definitive pTNM-Klassifikation durchgeführt werden. Diese wurde entsprechend der T-, N-, L-, V- und R-Kategorie in Bezug zum medialen Überleben gesetzt und mit der Survivalanalyse ausgewertet.

Weder für die T-Kategorie noch für den Lymphknotenbefall konnte ein statistisch signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben dargestellt werden (Tabelle 20Tabelle 21).

T-Kategorie (nominal skaliert)	n
T < 4	11
T = 4	15

Tabelle 20; Einfluss der nominal skalierten T-Kategorie auf das Gesamtüberleben (p=0,543)

N-Kategorie (nominal skaliert)	n
N 0	6
N +	20

Tabelle 21: Einfluss der nominal skalierten N-Kategorie auf das Gesamtüberleben (p=0,786)

Eine Lymphgefäßinvasion zeigt sich bei 24 Patienten, nur in 2 Fällen konnte dies nicht nachgewiesen werden. Eine statistische verwertbare Auswertung war somit nicht möglich. Bei 46% der Fälle wurde histologisch ein Venengefäßeinbruch nachgewiesen. Dieser beeinflusst das beobachtete Überleben signifikant (p=0,025, Abbildung 15).

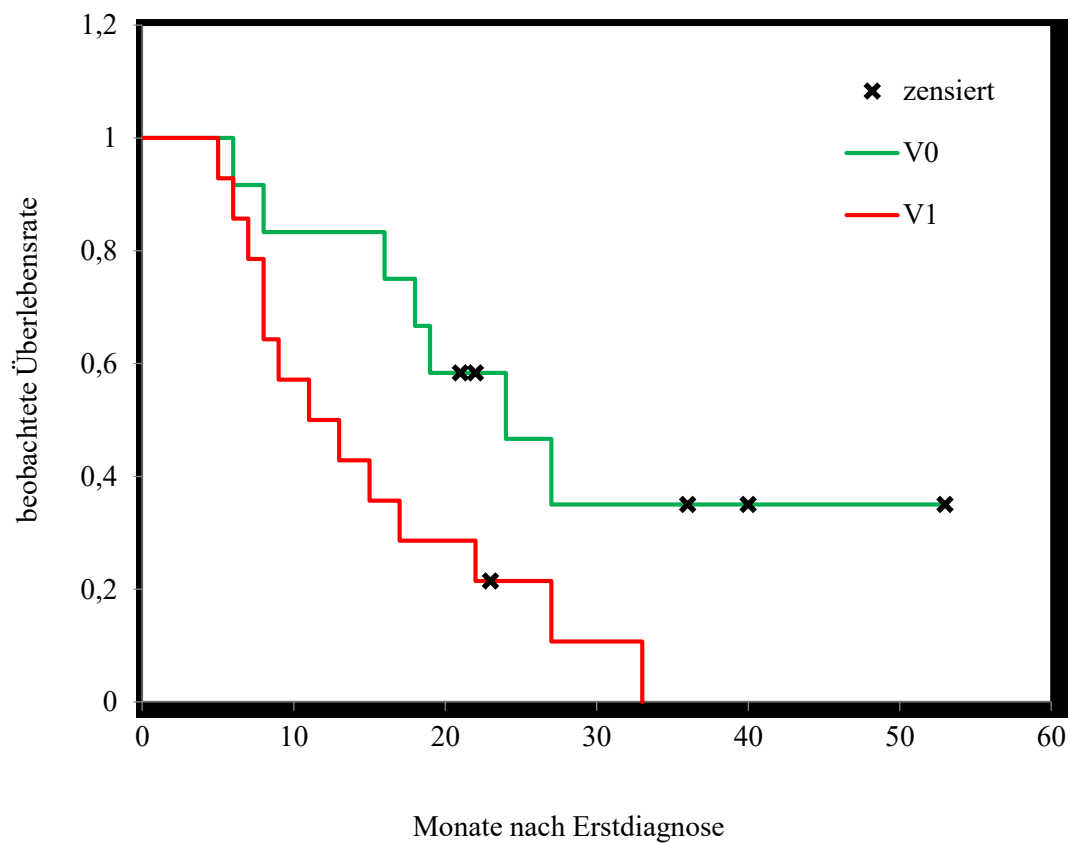


Abbildung 15; Einfluss der Venengefäßinvasion auf das Überleben ($p = 0,025$)

Die histologische R-Einschätzung ist tabellarisch nachfolgend aufgeführt (Tabelle 22).

R-Situation	n	%
R0	12	46
R1	10	39
R2	4	15

Tabelle 22; postoperative R-Situation

Eine signifikante Beeinflussung des Vorhandenseins eines Residualtumores (R1 und R2) auf das mittlere Überleben konnte nicht gezeigt werden ($p = 0,116$).

5.13.4. Langzeiterfassung nach intraoperativen Erkenntnissen

Aszites wurde lediglich bei 8 Patienten vorgefunden. In der Survivalanalyse wurden diese Patienten mit der unauffälligen Gruppe verglichen, ebenso wurde ein möglicher Einfluss der Aszitesmengen auf die Prognose und das chirurgische Ergebnis untersucht.

Außerdem wurde die Bedeutung einer vollständigen chirurgischen Resektion bezüglich der Langzeitprognose untersucht. Hierbei verglichen wir die Anzahl der resezierten Regionen nach Sugarbaker mit der Überlebenswahrscheinlichkeit.

Für die Anzahl der zusätzlichen resezierten Organe ließ sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben darstellen. So zeigt sich, dass ab 6 weiteren intraabdominellen Resektionen pro Patient ($n = 5$) das mediane Überleben signifikant abnimmt ($p=0,000$, Abbildung 16).

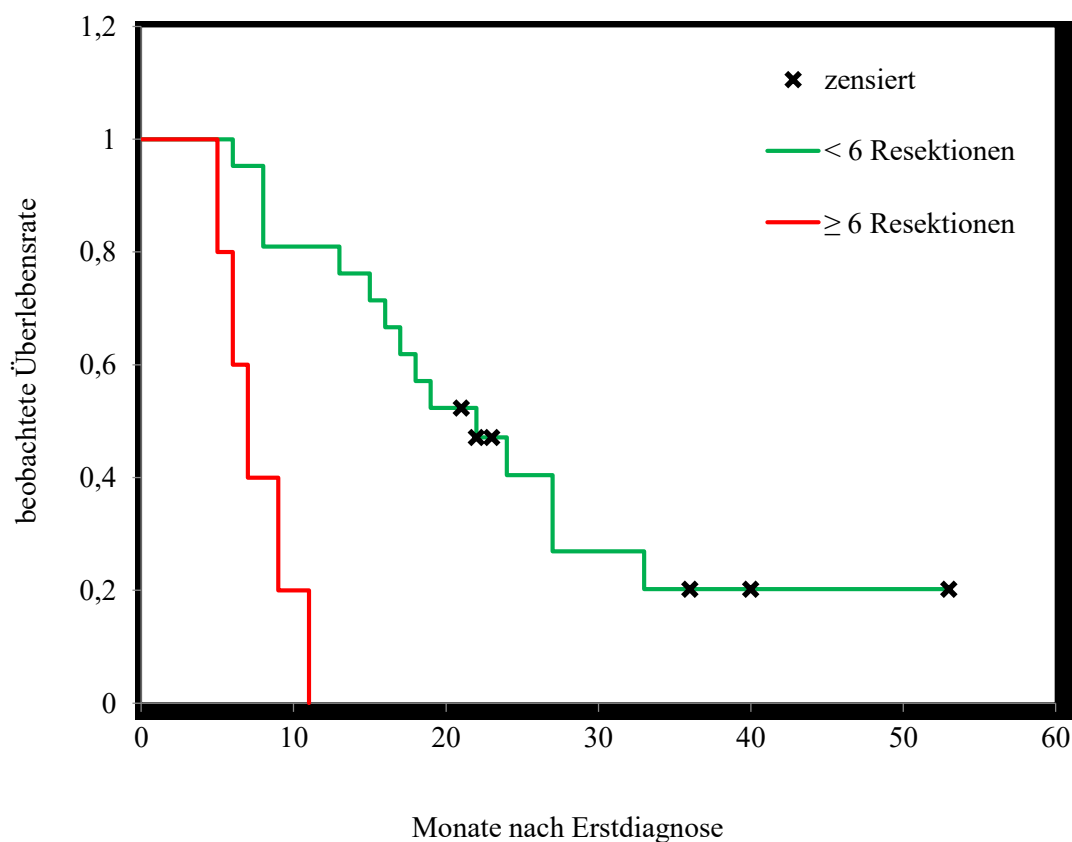


Abbildung 16; Einfluss der Anzahl zusätzlicher Resektionen auf das Überleben ($p = 0,000$)

Der intraoperativ vorgefundene PCI wurde in Bezug zum medianen Überleben gesetzt. Hier zeigt sich ein Trend zu einer reduzierten Gesamtüberlebensrate für Patienten mit einem $PCI \geq 12$ ($p=0,069$, Abbildung 17).

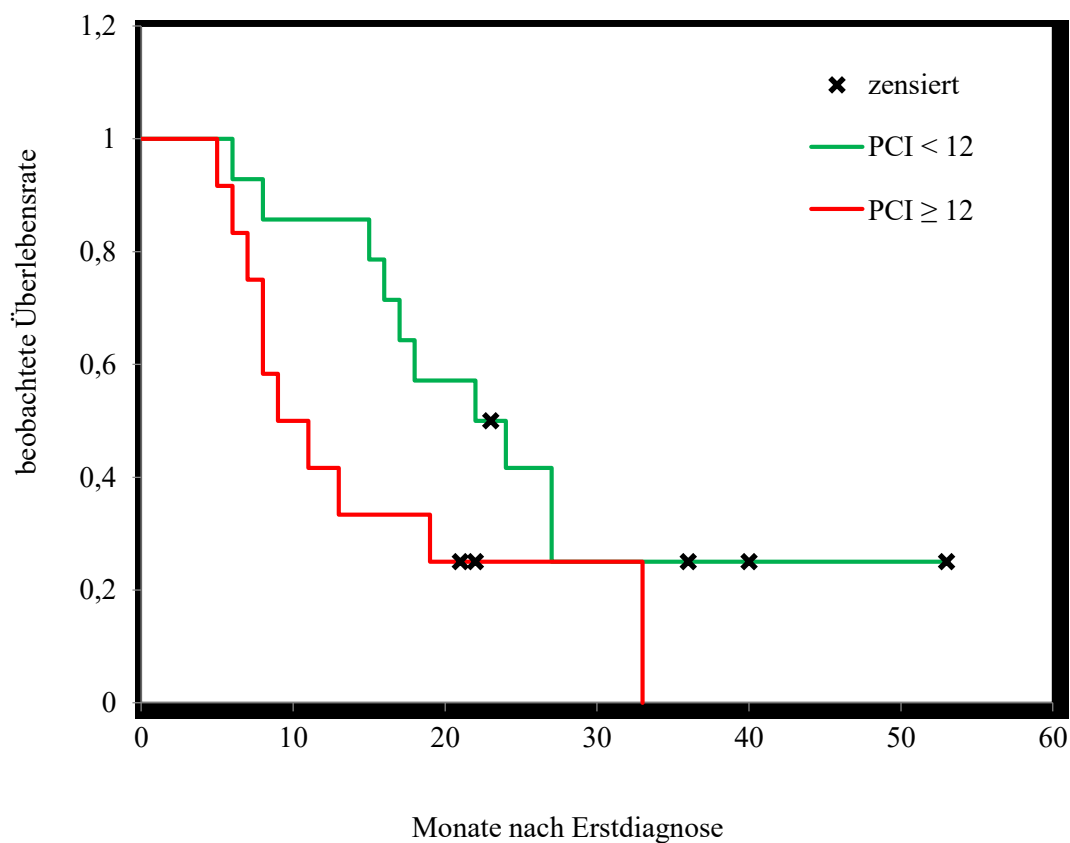


Abbildung 17; Einfluss des PCI auf das Überleben ($p = 0,069$)

Weiterhin zeigt sich ein statistisch nachweisbarer Einfluss der Temperatur der intraperitonealen Zytostatika zum Zeitpunkt der Applikation (sog. Inflow-Temperatur) auf das mediane Überleben.

Die mediane Temperatur betrug $41,3^{\circ}\text{C}$, bei einem Minimum von $40,8^{\circ}\text{C}$ und einem Maximum von $42,1^{\circ}\text{C}$. Nach einer empirischen Analyse zeigt sich, dass ab einer Temperatur von $41,4^{\circ}\text{C}$ die Überlebensraten signifikant geringer waren ($p=0,014$, Abbildung 18).

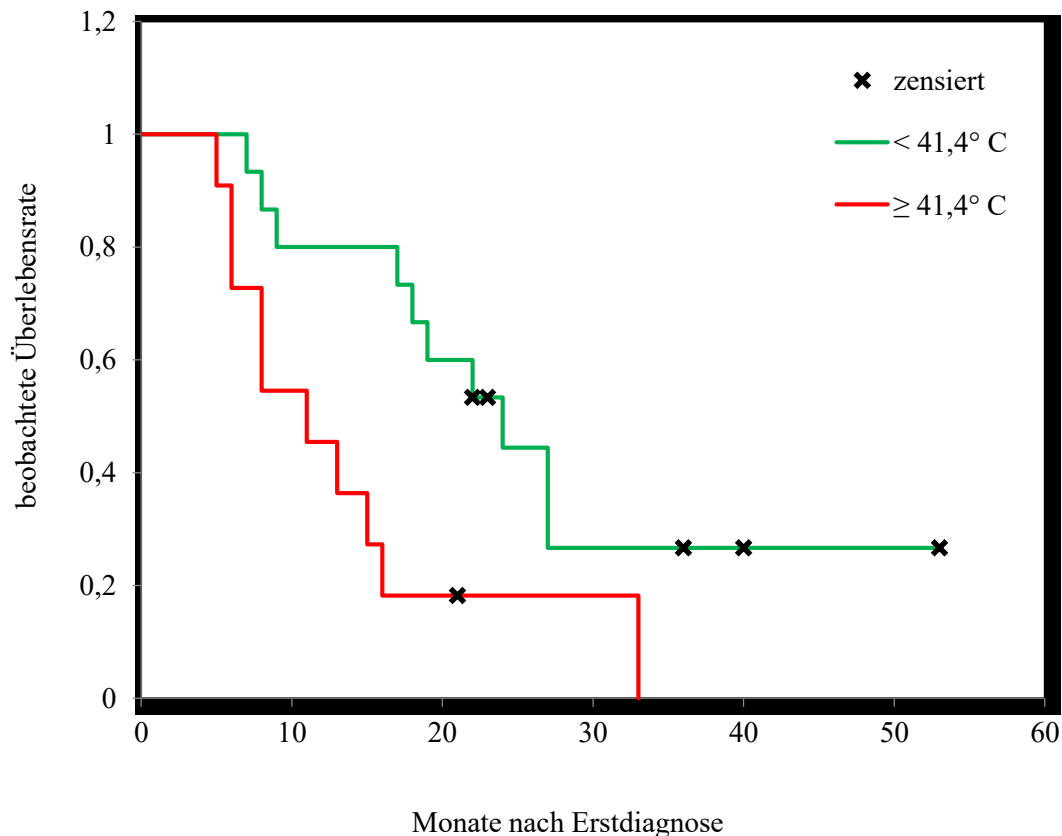


Abbildung 18; Einfluss der Zytostatikatemperatur auf das Überleben ($p = 0,014$)

Weder das Vorhandensein von Aszites überhaupt noch der Vergleich der Aszitesmengen (Cut off 500ml) zeigen eine signifikante Beeinflussung des Gesamtüberlebens.

Ebenso wenig konnte ein Einfluss der Vollständigkeit der chirurgischen Resektion (CC 0 vs. CC 1) auf das Gesamtüberleben aufgezeigt werden.

Das Ausmaß der Resektionen, definiert durch die Anzahl der peritonektomierten Regionen, zeigte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Überlebensrate.

Von den 14 untersuchten weiblichen Patienten fand sich eine Metastasierung der Ovarien bei 10 Fällen (71%). Von diesen Frauen leben bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes keine mehr. Die Prognose des Krankheitsverlaufes ist beim Vorhandensein von Ovarialmetastasen statistisch signifikant schlechter ($p=0,049$, Abbildung 19).

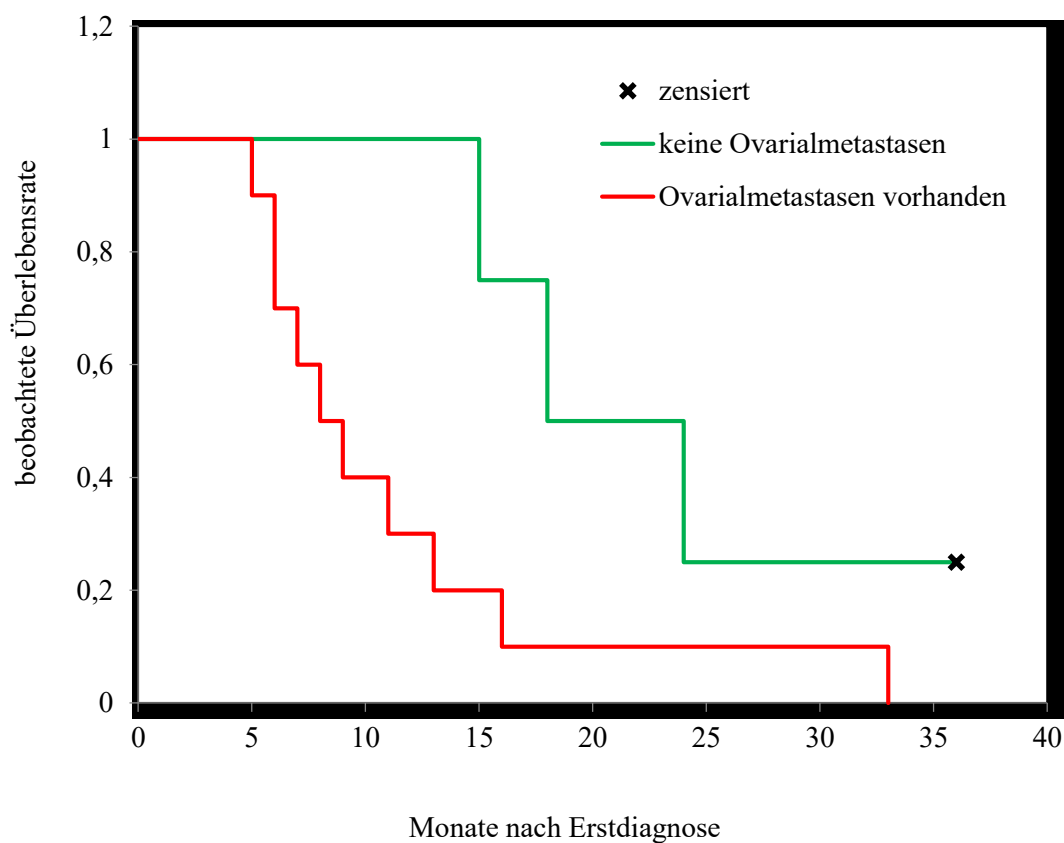


Abbildung 19; Einfluss der ovariellen Metastasierung auf das Gesamtüberleben ($n=14$, $p=0,049$)

5.13.5. Langzeiterfassung des postoperativen Verlaufes

Im Rahmen der Auswertung wurde ebenfalls der postoperative Verlauf untersucht. Berücksichtigt wurden die Komplikationsrate und die Rate der erforderlichen chirurgischen Reinterventionen. Diese wurden mittels univariaten Überlebensanalysen erfasst. Insgesamt zeigten sich 7 Komplikationen Grad 2 – 4 nach Clavien-Dindo, 5 Folgeeingriffe waren erforderlich. Weder die Anzahl, noch die Schweregrade der Komplikationen hatten einen statistisch fassbaren Einfluss auf das Gesamtüberleben. Ebenso wenig beeinflusste eine eventuell erforderliche Reintervention die Überlebenschance.

5.13.6. Korrelationen der einzelnen Faktoren

Zur Klärung der Frage, ob und inwieweit sich einzelne Faktoren untereinander beeinflussten, führten wir die Korrelationsanalyse nach Spearman durch. Die signifikanten Ergebnisse sind nachfolgend tabellarisch dargestellt.

Es finden sich dabei ein deutlicher linearer Zusammenhang zwischen dem PCI und der Ausdehnung der Peritonektomie sowie eine mäßige Korrelation zwischen dem PCI und der Anzahl resezierter Organe. (Tabelle 23 und 24).

Korrelation PCI und Peritonektomie	
r_s	0,607
p	0,001
n	26

Tabelle 23; Korrelation von PCI und der Ausdehnung der Peritonektomien

Korrelation PCI und Anzahl resezierter Organe	
r_s	0,479
p	0,013
n	26

Tabelle 24; Korrelation zwischen dem PCI und der Anzahl resezierter Organe

Ein weiterer statistisch nachweisbarer mäßiger Zusammenhang war zwischen dem PCI und der Maximal-Temperatur der applizierten Zytostatika festzustellen (Tabelle 25).

Korrelation PCI und Maximaltemperatur	
r_s	0,491
p	0,011
n	26

Tabelle 25; Korrelation des PCI mit der Maximaltemperatur der Zytostatika

Eine Korrelation zwischen der Maximaltemperatur der applizierten Zytostatika und der Ausdehnung der Peritonektomie konnte statistisch signifikant nicht nachgewiesen werden, allerdings ein mäßiger Trend zwischen dem Ausmaß der chirurgischen Resektion und der Temperatur (Tabelle 26 und 27).

Korrelation zwischen Maximaltemperatur und Ausdehnung der Peritonektomie	
r_s	0,163
p	0,457
n	26

Tabelle 26; Korrelation zwischen der Maximaltemperatur der applizierten Zytostatika und der Ausdehnung der Peritonektomie

Korrelation zwischen dem Ausmaß weiterer Resektionen und der Maximaltemperatur	
r_s	0,343
p	0,089
n	26

Tabelle 27; Korrelation zwischen Maximaltemperatur der applizierten Zytostatika und dem Resektionsausmaß

Die Anzahl postoperativer Komplikationen korreliert mit dem PCI und der Ausdehnung der Peritonektomie mäßig bzw. deutlich (Tabelle 28 und 29).

Korrelation des PCI mit dem Auftreten von Komplikationen	
r_s	0,419
p	0,033
n	26

Tabelle 28; Korrelation zwischen PCI und dem Auftreten von Komplikationen

Korrelation der Ausdehnung der Peritonektomie mit dem Auftreten von Komplikationen	
r_s	0,542
p	0,004
n	26

Tabelle 29; Korrelation zwischen der Ausdehnung der Peritonektomie und der Komplikationsrate

Es konnte kein fassbarer Zusammenhang zwischen der Komplikationsrate und der Anzahl resezierter Organe festgestellt werden (Tabelle 30).

Korrelation zwischen der Anzahl resezierter Organe und dem Auftreten von postoperativen Komplikationen	
r_s	0,293
p	0,146
n	26

Tabelle 30; Korrelation zwischen der Anzahl resezierter Organe und dem Auftreten von postoperativen Komplikationen

Es zeigt sich ein mäßiger negativer Zusammenhang des Alters der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose mit dem Vorhandensein von Aszites. Je älter der Patient war, desto seltener wurde intraoperativ Aszites festgestellt (Tabelle 31).

Korrelation des Alters des Patienten mit dem Vorhandensein von Aszites	
r_s	- 0,428
p	0,029
n	26

Tabelle 31; Korrelation des Alters des Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose mit dem Nachweis von Aszites

Der Aszites wurde durch keine weiteren Merkmale beeinflusst, insbesondere die Ausdehnung der Peritonealkarzinose - definiert durch den PCI - konnte hierauf keinen signifikanten Zusammenhang zeigen. Es findet sich außerdem kein signifikanter Einfluss vorhandenen Aszites auf das Ergebnis der zytoreduktiven Chirurgie (Tabelle 32).

Korrelation zwischen der Existenz von Aszites und dem CCS	
r_s	0,278
p	0,169
n	26

Tabelle 32; Korrelation zwischen der Existenz von Aszites und dem CCS

Weitere für den Inhalt dieser Arbeit relevante Zusammenhänge können statistisch nicht sicher nachgewiesen werden.

6. Diskussion

6.1. Methodik

Die vorliegende Arbeit untersucht das Gesamtüberleben von Patienten, die in der Situation des pmM einem multimodalen Behandlungskonzept unterzogen wurde. Berücksichtigt wurden verschiedene prätherapeutische und intraoperative Erkenntnisse, die einen Einfluss auf das mediane Überleben haben könnten.

Die untersuchte Patientenklientel setzte sich aus einer heterogenen Gruppe unterschiedlichen Geschlechts und verschiedener Altersgruppen zusammen.

Das alleinige gemeinsame Einschlusskriterium stellte das nicht vorbehandelte peritoneal metastasierende Magenkarzinom (Stadium IV) dar. Sollte eine extraperitoneale Metastasierung vorhanden sein oder der Patient einen Karnofsky-Index von $\leq 70\%$ aufweisen, musste dieser aus der Beobachtung ausgeschlossen werden.

Weitere Faktoren, wie z.B. relevante kardiale, pulmonale oder endokrinologische Begleiterkrankungen wurden nicht berücksichtigt. Ebenso wenig wurden externe Einflüsse oder die peritherapeutische Lebensqualität untersucht.

Unter diesen Aspekten wurde in dem untersuchten Zeitraum nur eine relativ geringe Fallzahl betrachtet, die somit statistisch nur eingeschränkt beurteilt werden kann. Allerdings können zumindest Trends beschrieben werden.

Eine weitere Einschränkung der Untersuchung ergibt sich aus der retrospektiven Natur der Arbeit.

Es muss allerdings betont werden, dass die gesamte Therapie standardisiert durchgeführt wurde. So nutzten wir bei allen Patienten dasselbe perioperative Chemotherapie-Protokoll und ein konstantes HIPEC - Verfahren. Sämtliche Eingriffe wurden von nur einem Operateur durchgeführt, es existiert somit kein individueller Fehlerfaktor. Die histopathologischen Untersuchungen der resezierten Organe nach der definitiven Chirurgie erfolgten in demselben Institut.

6.2. Wahl der intraperitonealen Chemotherapeutika

Wir nutzten im Rahmen der HIPEC die Medikamente Oxaliplatin und Docetaxel, welche bereits Bestandteil des perioperativen FLOT-Schemas bei allen Patienten waren. Das Schema wurde gewählt, da die Studienergebnisse mit einer Ansprechrate von 57,7% (Al-Batran et al. 2008) überzeugten und in unserer Klinik seit der Veröffentlichung zahlreiche Patienten mit guten Ergebnissen und einer beherrschbaren Toxizität behandelt wurden.

2008 beschrieben Richards et al. die gute Wirksamkeit bei tolerabler Toxizität des sog. DOCOX-Schemas bei einem Gesamtüberleben von 8,5 Monaten (Richards et al. 2008). Die Ergebnisse dieser Veröffentlichung veranlassten uns zur Anwendung dieser Zytostatika im Rahmen der HIPEC.

Docetaxel ist für die Behandlung des Magenkarzinoms in Deutschland zugelassen. Die empfohlene Dosierung beträgt für die systemische Therapie 75mg/m^2 . Muller et al. konnten 2012 belegen, dass Taxane bei der hyperthermen intraperitonealen Anwendung ein ähnliches Nebenwirkungsprofil zeigen, wie bei einer systemischen Applikation (Muller et al. 2012). Unsere Dosierung von 80mg/m^2 intraperitoneal basiert auf der Überlegung, eine bestmögliche Wirkung bei tolerablen Nebenwirkungen zu erzielen. Diese Ansicht ist rein empirisch und durch aktuelle Untersuchungen zurzeit nicht sicher belegbar und sicher diskussionswürdig.

Oxaliplatin wird im Rahmen der FLO(T)-Schemata zur Behandlung des metastasierenden Magenkarzinoms aktuell mit einer ähnlichen Wirksamkeit wie Cisplatin, aber mit einer besseren Verträglichkeit, genutzt. Beim EOX-Regime wird systemisch das Medikament in einer Dosierung von 130mg/m^2 eingesetzt, bei dem von uns favorisierten FLOT-Schema werden 85mg/m^2 genutzt.

Die intraperitoneale Dosierung beträgt je nach Anwender zwischen 300mg/m^2 und 460mg/m^2 (Verhulst 2013, Glockzin et al. 2014). Allerdings wurden bisher nur genaue Daten über die Anwendung von Oxaliplatin im Rahmen der HIPEC bei der Therapie peritoneal metastasierender kolorektaler Karzinome veröffentlicht.

Eine publizierte empfohlene intraperitoneale Dosierung des Medikamentes bezüglich der Behandlung des pmM liegt zum Zeitpunkt des Verfassens dieser Arbeit nicht vor.

Somit wurde unsere Dosierung von 200mg/m^2 ebenfalls empirisch festgelegt, um das Nebenwirkungsspektrum auf einem niedrigen Niveau zu halten.

Die nicht evidenzbasierten Mengen der intraperitoneal applizierten Medikamente stellen ein generelles Problem bei der HIPEC-Therapie weltweit dar. Weitere Untersuchungen im Hinblick auf die optimalen Dosierungen der intraperitoneal verwendeten Chemotherapeutika im Rahmen der HIPEC, nicht nur zur Behandlung des pmM, sind dringend erforderlich.

6.3. Berücksichtigung des Her2-neu-Status

Nach derzeitigen Erkenntnissen und entsprechend der aktuellen S3-Leitlinie zur Behandlung des Magenkarzinoms sollte vor dem Einsatz einer palliativen medikamentösen Tumorthherapie der Her-2-Status bestimmt werden.

In unserer Erhebung wurden 24 von 26 Patienten auf den entsprechenden Rezeptor getestet. Sämtliche Befunde waren hier negativ.

Eine Subuntersuchung der ToGA-Studie zeigte, dass 22,1% aller Patienten mit metastasierendem Magenkarzinom einen Her-2-positiven Tumor aufweisen (Bang et al. 2009). Allerdings wird auf eine deutliche Variabilität der Ergebnisse hingewiesen, abhängig vom genutzten Untersuchungsverfahren.

Da uns prätherapeutisch der entsprechende Status aus verschiedenen pathologischen Instituten vorlag, kann hier nicht abschließend geklärt werden, ob unterschiedliche Methoden zur Bestimmung der Her-2-Situation verwendet wurden und somit hierin die negativen Ergebnisse begründet sein könnten.

Man muss allerdings ergänzen, dass die Ergebnisse der ToGA-Studie erst 2010 vorlagen, und unsere Patienten bereits seit 2008 rekrutiert wurden. Somit wurde eventuell ein Großteil des Patientengutes nicht mit standardisierten Methoden auf den Her-2-Status untersucht.

6.4. Der PCI und das mediane Überleben

Zum aktuellen Zeitpunkt existiert keine eindeutige Empfehlung, ab welchem PCI der Nutzen einer Kombinationstherapie zur Behandlung des pmM noch sinnvoll und für den Patienten prognostisch günstig ist. Eine unabhängige Überprüfung der aktuellen Datenlage durch den BDC führt zu dem Schluss, dass die Kombination aus vollständiger Zytoreduktion und HIPEC das Überleben beim fortgeschrittenen Magenkarzinom mit

Peritonealkarzinose Patienten mit einem PCI < 10 vorbehalten bleiben sollte (Hoerbelt et al. 2014).

Rudloff et al. setzen die Grenze bei einem PCI von ≤ 15 (Rudloff et al. 2014), während Glehen et al. die Sinnhaftigkeit des Verfahrens bereits ab einem PCI von 12 in Frage stellten (Glehen et al. 2010).

Auch in der österreichischen „Leitlinie zur Behandlung von Patienten mit peritonealen Neoplasmen mittels zytoreduktiver Chirurgie und hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie in Österreich“ wird empfohlen, die Indikation zur CRS und HIPEC beim pmM ab einem PCI von mehr als 12 kritisch zu überprüfen (Arbeitsgruppe Peritoneale Malignome 2013).

Die Daten der vorliegenden Arbeit scheinen zu dem Schluss zu führen, dass tatsächlich ein PCI größer 11 die Prognose der Patienten trotz eines multimodalen Therapiekonzeptes nicht wesentlich verbessert. Es liegt zwar keine Signifikanz, jedoch ein statistischer Trend vor ($p=0,069$), was am Ehesten durch die verhältnismäßig kleine Fallzahl zu erklären ist.

6.5. Prognostischer Faktor des Aszites

Die hier demonstrierten Behandlungsergebnisse können keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Aszites und der Krankheitsprognose nachweisen. Das widerspricht einigen Studien, in denen eine Korrelation angenommen wird. So konnten z.B. Benizri et al. nachweisen, dass allein die Existenz von Aszites die Rate der Komplettierung der zytoreduktiven Chirurgie und somit die Prognose negativ beeinflusst (Benizri et al. 2013). Diese Annahme wurde aktuell durch Randle et al. bestätigt (Randle et al. 2014).

Die Auswertung der vorliegenden Arbeit scheint aber eine differenziertere Analyse zu erfordern. In unseren Daten konnte die Korrelation zwischen Aszites und dem CCS nicht bestätigt werden (Tabelle 32). Die relativ geringe Patientenzahl könnte für dieses Ergebnis verantwortlich sein.

Betrachtet man den aber Bezug von Aszites und dem Alter (Tabelle 31), so fällt auf, dass hier statistisch relevant ein umgekehrt reziproker Zusammenhang besteht. Scheinbar geht ein höheres Alter mit geringeren Aszitesmengen bzw. der Chance, keinen Aszites zu entwickeln, einher. Ein direkter Kausalzusammenhang kann daraus nicht abgeleitet werden, es finden sich auch keine publizierten Daten hierzu.

Zu diskutieren wäre möglicherweise eine fortschreitende Degeneration des Peritoneums, mit der Abnahme der Fähigkeit, intraabdominell Flüssigkeit zu sezernieren. Weitere physiologische Untersuchungen bezüglich der altersabhängigen Entwicklung des Peritoneums scheinen auch hier sinnvoll zu sein. Sollte sich die o.g. Annahme bestätigen, so kann dem Aszites kein direkter Einfluss auf die Prognose einer peritonealen Metastasierung beim Magenkarzinom zugeschrieben werden, es sei denn, man bezieht das Alter des Patienten in Risikoabschätzungen und Therapieentscheidungen mit ein.

6.6. Residualtumor und Überleben

Ein interessanter Aspekt der Prognoseabschätzung stellt der mikroskopische oder makroskopische Nachweis eines postoperativen Residualtumors dar. Oben genannte Daten scheinen einen Zusammenhang zwischen Resttumor nach erfolgter Resektion und dem Gesamtüberleben nicht zu bestätigen (Tabelle 22). Das scheint auf den ersten Blick unlogisch, da das Risiko, im Laufe der Zeit einen Rezidiv-Tumor zu entwickeln, mit der Existenz von mikroskopisch nachgewiesenen Tumorzellen nach der definitiven Chirurgie steigen müsste. Allerdings existieren zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine validen Studien, die diese Vermutung untermauern.

Die relativ geringe Fallzahl kann durchaus die Ursache für dieses negative Ergebnis sein. Bedenkt man aber, dass nach der erfolgten Resektion eine lokale Chemotherapie im Sinne der HIPEC sowie eine systemische postoperative Chemotherapie durchgeführt wurden, ist ein positiver Effekt der zytostatischen Behandlung anzunehmen, selbst bei noch in situ vorhandenem Tumormaterial. Diese Annahme deckt sich mit aktuell veröffentlichten Ergebnissen verschiedener Arbeitsgruppen (Levine et al. 2014, Stiekema et al. 2014).

6.7. Regressionsgrad

In der vorliegenden Arbeit wurde der Regressionsgrad des Tumors bezüglich der resezierten Organe nach durchgeführter neoadjuvanter Behandlung nicht berücksichtigt. Dieser Aspekt sollte ggf. bei zukünftigen Therapieentscheidungen einbezogen werden. Es scheint äußerst interessant, die Wirksamkeit einer präoperativen Behandlung histologisch definieren zu können.

6.8. Einfluss weiterer Metastasierungen auf das Behandlungsergebnis

Interessant ist die Frage, ob die Existenz einer weiteren extraperitonealen intraabdominellen Metastasierung Einfluss auf den Krankheitsverlauf haben könnte. Das entspricht im speziellen Falle des fortgeschrittenen Magenkarzinoms der Filialisierung in die Leber und in die Ovarien.

Aus diesem Grund sollte eine geschlechterspezifische Auswertung erfolgen. Anhand unserer Untersuchungsergebnisse ist dies aufgrund der geringen Fallzahl nur eingeschränkt möglich.

Man kann allerdings retrospektiv beobachten, dass von 3 Patienten, bei denen Lebermetastasen im Rahmen der CRS reseziert wurden, zum Zeitpunkt der letzten Evaluierung noch 2 am Leben sind. Somit kann man vermuten, dass eine R0-Resektion von vorhandenen Leberfiliae die Prognose der Erkrankung günstig beeinflusst. Dies deckt sich mit Ergebnissen einer Studie der Universität Jena, bei der diese Annahme bestätigt wird (Dittmar et al. 2012).

Anders sieht die Situation aus, wenn eine ovarielle Metastasierung vorhanden war und reseziert wurde. Hier deutet sich der Trend an, dass alleine die Existenz einer solchen Metastasierung die Prognose der Patientinnen deutlich verschlechtert (siehe Abbildung 19). Allerdings verbleibt hier aufgrund der relativ geringen Fallzahl trotz statistischer Signifikanz eine Restunsicherheit.

Die hohe Zahl der Patientinnen mit Ovarialmetastasen (10 von 14) könnte die schlechte Prognose der weiblichen Patientinnen insgesamt in dieser Studie miterklären und somit den Einfluss des Geschlechts auf die Prognose relativieren.

6.9. Einfluss des Resektionsausmaßes

Es zeigt sich in unseren retrospektiven Untersuchungen, dass sich ab der Resektion von mehr als 5 Organen das Gesamtüberleben signifikant verschlechtert ($p=0,000$). Man kann davon ausgehen, dass das Resektionsausmaß mit der Tumorlast, quantifiziert durch den PCI, korreliert (Tabelle 23 und 24). Vorliegende Daten scheinen diese Vermutung zu bestätigen.

Da die Komplikationsrate statistisch nicht mit der chirurgischen Radikalität ansteigt

(Tabelle 30), ist die Ausdehnung der peritonealen Metastasierung per se möglicherweise ursächlich für die Verschlechterung der Prognose verantwortlich.

Ob veränderte physiologische Abläufe nach der Multiviszeralresektion Einfluss auf das postoperative Outcome haben, kann in dieser Arbeit nicht geklärt werden. Aus objektiven Gründen scheint somit der PCI als objektiver Marker besser als das chirurgische Resektionsausmaß geeignet zu sein, eine Prognose zu beurteilen.

6.10. Maximal-Temperatur der HIPEC und medianes Überleben

In den o.g. Ergebnissen scheint die Erhöhung der Inflow-Temperatur der intraperitoneal applizierten Chemotherapeutika die Prognose der Patienten zu verschlechtern. Zurzeit bekannte Daten und Studien sind diesbezüglich in ihrer Aussage teilweise recht widersprüchlich.

Die positive Wirkung der HIPEC zur Behandlung des pmM wurde in zahlreichen Studien belegt (Zhu et al. 2006, Wei et al. 2005) und die biologischen Zusammenhänge mehrfach untersucht (Gerweck 1985, Oleson et al. 1988, Lindquist 1986). Es existieren ebenfalls Untersuchungen hinsichtlich der temperaturabhängigen Pharmakokinetik mit Nachweis positiver Effekte bei höherer Temperatur der Medikamente Doxorubicin bei 43°C (Jaquet et al. 1998) und Mitomycin C bei 42°C (Sugarbaker und Chang 1999).

Nun veröffentlichte Verhulst eine Untersuchung, die einen negativen Effekt einer Temperaturerhöhung von Oxaliplatin im Rahmen der HIPEC hinsichtlich des postoperativen Überlebens nachweisen konnte (Verhulst 2013).

Dies deckt sich mit unseren Ergebnissen. Bisher konnte dieser Effekt aber nicht eindeutig geklärt werden.

Es existieren mehrere Lösungsansätze, diese Problematik zu begründen.

Zunächst muss man den technischen Ablauf der HIPEC betrachten. So funktioniert die Temperaturregulierung im Sinne eines negativen Feedbacks. Bei Reduktion der gemessenen Temperatur im Outflow wird entweder manuell oder automatisch die Temperatur des Inflow erhöht, um eine optimale Wärme der Zytostatika in der Bauchhöhle zu gewährleisten. Wenn also aus verschiedenen Ursachen der Wärmeverlust in dem gesamten System zu hoch ist, muss gegenreguliert werden.

In der Korrelationsanalyse findet sich nun ein direkter Zusammenhang zwischen dem PCI

und der maximalen Inflow-Temperatur der perfundierten Zytostatika. Der PCI korreliert ebenso mit der Ausdehnung der Peritonektomie. Somit könnte der Verlust einer größeren Fläche von Peritonealgewebe theoretisch einen Temperaturverlust direkt beeinflussen. Es zeigt sich aber in den uns vorliegenden Daten kein eindeutiger statistischer Zusammenhang zwischen diesen beiden Faktoren (Tabelle 26).

Es existieren aktuell keine zitierbaren Quellen oder bekannte Untersuchungen, die die Funktion des Peritoneums bezüglich der Wärmeisolation definieren. Weitere Untersuchungen diesbezüglich könnten diese physiologische Funktion erklären.

In der Korrelationsanalyse zeigt sich außerdem ein angedeuteter Trend im Zusammenhang zwischen der Ausdehnung der weiteren Resektionen und der Maximaltemperatur der perfundierten Medikamente (Tabelle 27).

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, diesen scheinbaren Zusammenhang zu erklären. Am wahrscheinlichsten ist ein eventueller Einfluss der Operationszeit auf das Temperaturmanagement. Mit der Erhöhung des Resektionsausmaßes verlängert sich die Operationsdauer und damit auch die Wahrscheinlichkeit des „Auskühlens“ des Patienten, welches trotz standardisierter externer Wärmezufuhr nicht zu vermeiden ist. Dies bedeutet unter Umständen ein erhöhtes Risiko für ein ungünstiges Outcome (NICE 2008).

Unter dieser Prämisse wurde nun der Einfluss der Operationsdauer auf das Temperaturverhalten untersucht. Auch hier kann jedoch nach der Korrelationsanalyse nach Spearman kein signifikanter Zusammenhang gefunden werden.

In dieser Arbeit wurde nur die Inflow-Temperatur erfasst. Um o.g. Problematik zu klären, wäre es sinnvoll, in weiteren Untersuchungen die in-situ-Temperatur der Zytostatika zu berücksichtigen.

Unter diesem Aspekt könnten durchaus weitere Effekte für das negative Ergebnis diskutiert werden.

Bereits 1984 untersuchten Dudar und Jain die temperaturabhängige Mikrozirkulation von normalem und Tumorgewebe. Sie stellten fest, dass es eine kritische Temperatur gibt, ab welcher die Durchblutung rapide sinkt. Diese Temperatur wurde für gesundes Gewebe bei 45,7°C und für Tumoren bei 43,0°C angegeben (Dudar und Jain 1984).

Diese Angaben weichen von unserer kritischen Temperatur ab, und somit können Änderungen der Mikrozirkulation scheinbar nicht verantwortlich für diese Ergebnisse gemacht werden.

Weiterhin kann eventuell eine Temperaturerhöhung der in der Peritonealhöhle vorhandenen Zytostatika Einfluss auf die Pharmakokinetik der Zytostatika haben.

Es existiert aktuell mindestens eine Studie, die die Stabilität von Paclitaxel unter Temperatureinfluss untersuchte. Hier zeigte sich die maximale Stabilität des Medikaments bei 41,5°C (Bouquet et al. 2007). Zum aktuellen Zeitpunkt finden sich keine Studien, die die Stabilität von Oxaliplatin und Docetaxel unter Temperatureinfluss untersuchten. Ob hier parallele Eigenschaften bestehen, bleibt somit nur Spekulation.

Außerdem gibt es Hinweise, dass die Erhöhung der Temperatur der perfundierten Medikamente Einfluss auf den Elektrolyt- und Glukosetransport haben. So findet sich reziprok zur Erhöhung der Perfusions-Temperatur eine deutliche Veränderung der Serum-Glukose, des Serum-Kaliums und des Lactats (Ceelen et al. 2013). Ob diese Schwankungen die Prognose einer Tumorerkrankung beeinflussen, muss gesondert geklärt werden.

Ebenso sind Feedback-Mechanismen des Tumors bzw. des befallenen Körpers selbst auf den Hypothalamus nicht sicher auszuschließen. So ist bekannt, dass Zytokine im Rahmen der Akute-Phase-Reaktion die Thermoregulation erheblich beeinflussen (Dinarello 1996). Somit ist proportional zum PCI eventuell eine erhöhte Zytokin-Aktivität zu diskutieren, die den o.g. Einfluss erklären könnten. Dies sollte im Rahmen weiterer Studien untersucht werden.

Zusammenfassend kann in der vorliegenden Arbeit nicht eindeutig geklärt werden, warum die erhöhte Inflow-Temperatur die Prognose negativ beeinflusst. Man kann durchaus aufgrund der geringen Fallzahl eine statistische Ungenauigkeit diskutieren, allerdings sind Einflüsse hier nicht untersuchter Faktoren ebenso für diese Ergebnisse möglich.

6.11. Präoperativer Score

Eine wichtige Intention der Arbeit war das Ziel, herauszufinden, ob es möglich ist, bereits prätherapeutisch Faktoren zu ermitteln, die die Prognose des Krankheitsverlaufes signifikant beeinflussen.

Durch die Untersuchung eines statistisch relevanten Einflusses von Befunden, die bei Diagnosestellung vorliegen, zeigen sich entsprechende Nachweise für das Geschlecht, die Histomorphologie und die Laurén-Klassifikation der Tumoren.

Nach empirischer Ermittlung eines Score zeigt sich hier ein hochsignifikanter Einfluss dieser Faktoren auf das Gesamtüberleben. Somit scheint uns ein Werkzeug zur Verfügung zu stehen, welches Patienten mit einem Score ab 7 (siehe Kapitel 5.13.2) aus einer multimodalen Therapie ausschließt, da die Prognose trotz dieser Behandlung nicht

wesentlich verbessert wird. Dieser Gruppe sollten ggf. alternative Verfahren, wie z.B. eine alleinige medikamentöse Tumorthherapie oder ein BSC im Rahmen der palliativ-medizinischen Komplexbehandlung angeboten werden.

6.12. Postoperativer Score

Es wurde versucht, nach dem Erkenntnisgewinn durch intra- und postoperative Befunde, eine Risikoabschätzung im Sinne eines weiteren Scoring-Systems zu entwerfen. Dies ist natürlich nach Ausschluss der Patienten, die nach Anwendung des präoperativen Score aus der Auswertung ausscheiden müssen, statistisch nur eingeschränkt verwertbar. Es blieben lediglich 17 Patienten, die einen Score < 7 erzielten, für eine solche Bewertung übrig.

Es wurden Prognosefaktoren in die Überlegungen miteingeschlossen, die einen signifikanten Einfluss auf den Verlauf des Krankheitsbildes hatten. Das betrifft die eventuelle Veneninvasion, die ovariäre Metastasierung, die Maximaltemperatur der perfundierten Zytostatika und den PCI. Hier konnte unter Berücksichtigung der o.g. Einschränkungen weder dem einzelnen Befund noch der Summe der Faktoren ein positiver oder negativer Einfluss nachgewiesen werden. Der Verlauf der Erkrankung scheint für diese Patientenklientel somit nicht durch weitere klinische, intraoperative und histologische Befunde beeinflusst zu werden.

Dies betont die Bedeutung der Anwendung einer prätherapeutischen Risikoabschätzung durch das oben erwähnte Scoring-System. Keine anderen Faktoren scheinen den Verlauf des pmM so zu beeinflussen wie das Geschlecht und die Histomorphologie des Primums.

7. Schlussfolgerungen

Das peritoneal metastasierende Magenkarzinom stellt auch heutzutage noch ein prognostisch ungünstiges Krankheitsbild dar. In den letzten Jahren konnten allerdings verschiedene Therapieschemata eingeführt werden, die die Prognose der Patienten zumindest teilweise verbessern konnten. Dazu zählen u.a. multimodale Behandlungskonzepte, welche eine systemische perioperative Chemotherapie und die chirurgische Zytoreduktion mit einer HIPEC verbinden. Diese Verfahren, welche zum Teil erhebliche Ressourcen in Anspruch nehmen, müssen ökonomisch und ethisch sehr kritisch betrachtet werden. Die vorliegenden Daten geben jedoch Hinweise darauf, dass zumindest selektierte Patienten von einer intensivierten multimodalen Therapie profitieren können.

So konnte in dieser Arbeit nachgewiesen werden, dass durch die Kombination einer neoadjuvanten Chemotherapie nach dem FLOT-Schema mit einer zytoreduktiven Chirurgie und der HIPEC sowie anschließender erneuter systemischer Therapie nach FLOT das mediane Überleben auf mindestens 17 Monate erhöht werden kann.

Die differenzierte statistische Auswertung konnte Prognosefaktoren ermitteln, die das Gesamtüberleben positiv oder negativ beeinflussen.

So zeigt sich eine bessere Prognose bei Patienten männlichen Geschlechtes und bei Adenokarzinomen vom intestinalen Typ.

Kein Einfluss auf die Prognose konnten dem Aszites, dem Alter der Patienten, dem Resektionsausmaß und der Komplikationsrate nachgewiesen werden.

Ein prognostisch ungünstiger Parameter für das mediane Überleben scheint ein $PCI \geq 12$ zu sein, allerdings deutet sich in dieser retrospektiven Analyse nur ein Trend an.

Einen signifikant negativen Einfluss auf das mediane Überleben scheint eine Temperatur der bei der HIPEC genutzten Chemotherapeutika von $> 41,4^{\circ}\text{C}$ zu haben. Dieser Zusammenhang ist aktuell noch nicht abschließend geklärt und regt zur Durchführung weiterer Untersuchungen an.

Anhand dieser Ergebnisse wurde ein prätherapeutischer Score entwickelt, der Parameter wie das Geschlecht und die Histomorphologie des Primärtumors einschließt und zur fundierten Selektion von Patienten, die von einer multimodalen Therapie profitieren, beitragen kann.

Werden Patienten, die nach dieser Einschätzung eine günstigere Prognose haben, der multimodalen Therapie unterzogen, zeigt sich für diese ein Gesamtüberleben von 24 Monaten. Die Klientel mit dem ungünstigeren Score profitiert hinsichtlich der Prognose nicht vom o.g. Behandlungsschema.

Die vorliegende Arbeit regt außerdem zur Durchführung weiterer Untersuchungen an. So sollten m.E. nach:

- die Thermostabilität verschiedener Zytostatika überprüft
- die altersabhängige physiologische Funktion des Peritoneums hinsichtlich der Resorption und Sekretion untersucht
- der prognostische Faktor des Regressionsgrades nach neoadjuvanter Behandlung eingeschätzt

und

- gegebenenfalls eine multizentrisch durchgeführte prospektive Studie zur Untermauerung der Ergebnisse dieser Arbeit angeregt

werden.

8. Literatur- und Quellenverzeichnis

- Alakus H, Schlößer HA, Aksu E, Drebbler U, Bollschweiler E, Hölsher AH, Mönig SP. 2011. Histopathologische Klassifikation nach Laurén, Ming, WHO, Goseki und Differenzierungsgrad: Bedeutung für die Prognose des Magenkarzinoms. Zeitschrift für Gastroenterologie, 49(08):221.
- Al-Batran SE, Hartmann JT, Hofheinz R, Homann N, Rethwisch V, Probst S. 2008. Biweekly fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) for patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction: a phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. Annals of Oncology, 19(11):1882–1887.
- Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R. 2008. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. Journal of Clinical Oncology, 26(9):1435–1442.
- Arbeitsgruppe Peritoneale Malignome der Österreichischen Gesellschaft für Chirurgische Onkologie. 2014. Leitlinie zur Behandlung von Patienten mit peritonealen Neoplasmen mittels zytoreduktiver Chirurgie und hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie in Österreich [Online]. In: ACOASSO, Hrsg. Unter: <http://www.aco-asso.at/arbeitsgruppen/ag-peritoneale-malignome/leitlinie-zur-behandlung-von-patienten-mit-peritonealen-neoplasmen-mittels-zytoreduktiver-chirurgie-und-hyperthermer-intraperitonealer-chemotherapie-in-oesterreich/>. (abgerufen am 12.09.2014).
- AWMF Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. 2012. Leitlinienreport der S3 Leitlinie "Diagnostik und Therapie des Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs" [Online]. Unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-009m_S3_Magenkarzinon_Diagnostik_Therapie_Adenokarzinome_Magen_%C3%B6sophagogastralen_%C3%9Cbergang_2012-02.pdf. (abgerufen am 03.02.2014).
- Bang Y, Chung H, Xu J, Lordick F, Sawaki A, Lipatov O, Al-Sakaff N, See C, Rueschoff J, Van Cutsem E. 2009. Pathological features of advanced gastric cancer (GC):

- Relationship to human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) positivity in the global screening programme of the ToGA trial. *Journal of Clinical Oncology*, 27:15.
- Bang YJ, van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A. 2010. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*, 376(9742):687–697.
- Benizri EI, Bereder JM, Rahili A, Bernard JL, Benchimol D. 2013. Ascites and malnutrition are predictive factors for incomplete cytoreductive surgery for peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. *American journal of surgery*, 205(6):668–673.
- Bouquet, W, Ceelen W, Fritzinger B, Pattyn P, Peeters M, Remon JP, Vervaeke C. 2007. Paclitaxel/beta-cyclodextrin complexes for hyperthermic peritoneal perfusion - formulation and stability. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 66(3): 391–397.
- Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, Miceli R, Piano C, Gennari L. 1999. Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: five-year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. *Annals of Surgery*, 230(2): S. 170–178.
- Ceelen W, Somer F, van Nieuwenhove Y, Vande Putte D, Pattyn P. 2013. Effect of perfusion temperature on glucose and electrolyte transport during hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion (HIPEC) with oxaliplatin. *European journal of surgical oncology*, 39(7): 754–759.
- Coburn N, Seevaratnam R, Paszat L, Helyer L, Law C, Swallow C. 2014. Optimal management of gastric cancer: results from an international RAND/UCLA expert panel. *Annals of Surgery*, 259(1): 102–108.
- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde, CJH, Nicolson M. 2006. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *The New England Journal of Medicine*, 355(1): 11–20.

- Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F. 2008. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *The New England Journal of Medicine*, 358(1): 36–46.
- Dinarello CA. 1996. Thermoregulation and the pathogenesis of fever. *Infectious Disease Clinics of North America*, 10(2): 433–449.
- Dindo D, Demartines N, Clavien PA. 2004. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Annals of Surgery*, 240(2): 205–213.
- Dittmar Y, Altendorf-Hofmann A, Rauchfuss F, Götz M, Scheuerlein H, Jandt K, Settmacher U. 2012. Resection of liver metastases is beneficial in patients with gastric cancer: report on 15 cases and review of literature. *Gastric Cancer*, 15(2): 131–136.
- Dudar TE, Jain RK. 1984. Differential response of normal and tumor microcirculation to hyperthermia. *Cancer Research* 2(44):605-612.
- Edwards P, Blackshaw GRJC, Lewis WG, Barry JD, Allison MC, Jones DRB. 2004. Prospective comparison of D1 vs modified D2 gastrectomy for carcinoma. *British Journal of Cancer*, 90(10): 1888–1892.
- Elias DM, Sideris L. 2003. Pharmacokinetics of heated intraoperative intraperitoneal oxaliplatin after complete resection of peritoneal carcinomatosis. *Surgical Oncology Clinics of North America*, 12(3):755-769.
- Esquivel J, Farinetti A, Sugarbaker PH. 1999. Chirurgia elettiva nella recidiva da cancro Del colon con diffusione peritoneale: quando intervenire? *Il Giornale di Chirurgia*, 20(3):81–86.
- Fein M, Fuchs KH, Thalheimer A, Freys SM, Heimbucher J, Thiede A. 2008. Long-term benefits of Roux-en-Y pouch reconstruction after total gastrectomy: a randomized trial. *Annals of Surgery*, 247(5):759–765.
- Findlay M, Cunningham D, Norman A, Mansi J, Nicolson M, Hickish T. 1994. A phase II study in advanced gastro-esophageal cancer using epirubicin and cisplatin in combination with continuous infusion 5-fluorouracil (ECF). *Annals of Oncology* 5(7):609–616.

- Gertler R, Rosenberg R, Feith M, Schuster T, Friess H. 2009. Pouch vs. no pouch following total gastrectomy: meta-analysis and systematic review. *The American Journal of Gastroenterology*, 104(11):2838–2851.
- Gerweck LE. 1985. Hyperthermia in cancer therapy: the biological basis and unresolved questions. *Cancer Research*, 45(8):3408–3414.
- Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2012. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Datenlieferung: Dezember 2012 [Bericht]. Unter: http://www.gekid.de/Atlas/Tabellen/Tabellen_D.php?Method=INCIDENCE_EU&ICD10=C16&Year_from=2008&Year_to=2012&Men=on&Women=on&Rates=on&Cases=on - Lübeck : [s.n.], 2013. (abgerufen am 03.02.2014)
- Gilly FN, Carry PY, Sayag AC, Brachet A, Panteix G, Salle B. 1994. Regional chemotherapy (with mitomycin C) and intra-operative hyperthermia for digestive cancers with peritoneal carcinomatosis. *Hepatogastroenterology*, 41(2):124–129.
- Glehen O, Cotte E, Schreiber V, Sayag-Beaujard AC, Vignal J, Gilly FN. 2004. Intraperitoneal chemohyperthermia and attempted cytoreductive surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *British Journal of Surgery*, 91(6):747–754.
- Glehen O, Gilly FN, Arvieux C, Cotte E, Boutitie F, Mansvelt B. 2010. Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Annals of Surgery Oncology*, 17(9):2370–2377.
- Glehen O, Mohamed F, Gilly FN. 2004. Peritoneal carcinomatosis from digestive tract cancer: new management by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia. *The Lancet Oncology*. 5(4):219–228.
- Glockzin G, Gerken M, Lang SA, Klinkhammer-Schalke M, Piso P, Schlitt HJ. 2014. Oxaliplatin-based versus irinotecan-based hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with peritoneal metastasis from appendiceal and colorectal cancer: a retrospective analysis. In: *BMC cancer* 14: 807.

- Glockzin G, Piso P. 2012. Current status and future directions in gastric cancer with peritoneal dissemination. *Surgical Oncology Clinics of North America*, 21(4):625–633.
- Hoerbelt R, Griessemer A, Gehron J, Padberg W. 2014. HIPEC-Verfahren bei der Behandlung der Peritonealkarzinose - Standortbestimmung, aktuelle Datenlage [Online]. In: BDC-Online, Hrsg. Unter: <http://www.bdc.de/document.jsp?documentid=BE160940CC18F25CC1257D49004D1217&form=Dokumente&print=1&parent=null>. (abgerufen am 29.12.2014).
- Imano M, Okuno K. 2014. Treatment strategies for gastric cancer patients with peritoneal metastasis. In: *Surgery Today*, 44(3):399–404.
- Junginger T, Hermanek P, Klimpfinger M. 2002. Unterschiedliche Klassifikationen für nichtendokrine invasive Karzinome. In: Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Hrsg. *Klassifikation maligner Tumoren des Gastrointestinaltraktes I*. Erste Aufl. Berlin, Heidelberg New York : Springer Verlag:104-108.
- Karnofsky DA, Burchenal JH. 1949. The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. In: MacLeod CM, Hrsg. *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. Columbia Univ Press, 196.
- Kerscher A, Dörfer J, Klein P, Meyer T, Hohenberger W, Pelz JOW. 2008. Hypertherme intraperitoneale Chemoperfusion (HIPEC) in der Behandlung der Peritonealkarzinose – Erlanger Erfahrungen [Abstract]. In: Deutsche Gesellschaft für Chirurgie, Hrsg. 125. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House.
- Kinkel K, Lu Y, Both M, Warren RS, Thoeni RF. 2002. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. *Radiology*, 224(3):748–756.
- Klaver YLB, Hendriks T, Lomme RMLM, Rutten HJT, Bleichrodt RP, de Hingh IHJT. 2012. Intraoperative versus early postoperative intraperitoneal chemotherapy after cytoreduction for colorectal peritoneal carcinomatosis: an experimental study. *Annals of Surgery Oncology*, 19(3):475-482.
- Koppitsch C, Sebek M. 2012. Peritoneale Neoplasmen: Scoringssysteme und ihre Aussagekraft. *Interdisziplinäre Onkologie*, 4(2):14.

- Kulu Y, Müller-Stich B, Büchler MW, Ulrich A. 2014. Surgical treatment of peritoneal carcinomatosis: current treatment modalities. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 399(1):41–53.
- Kusamura S, O'Dwyer ST, Baratti D, Younan R, Deraco M. 2008. Technical aspects of cytoreductive surgery. *Journal of Surgical Oncology*, 98(4):232–236.
- Levine EA, Stewart JH, Shen P, Russell GB, Loggie BL, Votanopoulos KI. 2014. Intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancy: experience with 1,000 patients. *Journal of the American College of Surgeons*, 218(4):573–585.
- Lindquis S. 1986. The heat-shock response. *Annual review of biochemistry* 55:1151–1191.
- Liu X, Cai H, Sheng W, Wang Y. 2012. Long-term results and prognostic factors of gastric cancer patients with microscopic peritoneal carcinomatosis. *PLoS ONE*, 7(5):e37284.
- Lordick F, Kang YK, Chung HCh, Salman P, Oh SC, Bodoky G. 2013. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 14(6):490–499.
- McConnell YJ, Mack LA, Francis WP, Ho T, Temple WJ. 2013. HIPEC + EPIC versus HIPEC-alone: differences in major complications following cytoreduction surgery for peritoneal malignancy. *Journal of Surgical Oncology*, 107(6):591–596.
- McCulloch P, Niita ME, Kazi H, Gama-Rodrigues JJ. 2005. Gastrectomy with extended lymphadenectomy for primary treatment of gastric cancer. *British Journal of Surgery*, 92(1):5–13.
- Meyer HJ, Wilke H. 2011. Treatment strategies in gastric cancer. *Deutsches Ärzteblatt International*, 108(41):698-705.
- Mocellin S, Marchet A, Nitti D. 2011. EUS for the staging of gastric cancer: a meta-analysis. *Gastrointestinal Endoscopy*, 73(6):1122–1134.
- Müller H, Hilger R. 2003. Curative and palliative aspects of regional chemotherapy in combination with surgery. *Support Care Cancer*, 11(1):1–10.

- Muller M, Chérel M, Dupré PF, Gouard S, Collet M, Classe JM. 2012. The cytotoxic effect of combined hyperthermia and taxane chemotherapy on ovarian cancer cells: results of an in vitro study. *European Surgical Research*, 48(2):55–63.
- NICE clinical guidelines. 2008. PHYSIOLOGY OF IPH [Online]. In: National Collaborating Centre for Nursing and Supportive Care (UK), Hrsg. The management of inadvertent perioperative hypothermia in adults - Full guideline. London : Royal College of Nursing, Bd. 65. Unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53787/>. (aufgerufen am 12.10.2014).
- Oleson J R, Calderwood SK, Coughlin CT, Dewhirst MW, Gerweck LE, Gibbs FA, Kapp DS. 1988. Biological and clinical aspects of hyperthermia in cancer therapy. *American journal of clinical oncology*, 11(3):368–380.
- Onkologie Eschweiler. 2008. Karzinom des ösophago-gastralen Übergangs [Online]. Unter: <http://www.onkologie-eschweiler.de/PDFS/Magenkarzinom2008.pdf>: 52. (aufgerufen am 18.02.2014)
- Pelz JOW, Dörfer J, Decker M, Dimmler A, Hohenberger W, Meyer, T. 2006. Heilung von gastrointestinalen Anastomosen bei synchroner hyperthermer intraperitonealer Chemoperfusion (HIPEC). Anastomosennaht prä- oder postinterventionell ? [Abstract]. In: Deutsche Gesellschaft für Chirurgie, Hrsg. 123. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie. Düsseldorf, Köln: German Medical Science GMS Publishing House.
- Piso P, Leebmann H, Mayr M. 2013. Technik der parietalen und viszeralen Peritonektomie [Online]. In: *Surgical Tribune - The World's Surgical Newspaper*, Hrsg. Unter: http://www.surgical-tribune.com/articles/specialities/general/8368_technik_der_parietalen_und_viszerale_n_peritonektomie_.html. (aufgerufen am 22.09.2014)
- Randle RW, Swett KR, Swords DS, Shen P, Stewart JH, Levine EA, Votanopoulos KI. 2014. Efficacy of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of malignant ascites. *Annals of surgical oncology*, 21(5):1474–1479.
- Reymond M, Giger-Pabst U, Solaß W, Strumberg D, Zieren J. 2014. IntraPeritoneale Druck-AerosolChemotherapie (PIPAC) mit Oxaliplatin beim kolorektalen Karzinom

mit fortgeschrittener Peritonealkarzinose [Abstract]. In: Deutsche Gesellschaft für Chirurgie, Hrsg. 131. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House.

- Richards D, McCollum D, Wilfong L, Sborov M, Boehm KA, Zhan F, Asmar L. 2008. Phase II trial of docetaxel and oxaliplatin in patients with advanced gastric cancer and/or adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. *Annals of Oncology*, 19(1):104–108.
- Ross P, Nicolson M, Cunningham D, Valle J, Seymour M, Harper P. 2002. Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) with epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 20(8):1996–2004.
- Roukos DH, Kappas AM. 2005. Perspectives in the treatment of gastric cancer. *Nature Clinical Practice Oncology*, 2(2):98–107.
- Rudloff U, Langan RC, Mullinax JE, Beane JD, Steinberg SM, Beresnev T. 2014. Impact of maximal cytoreductive surgery plus regional heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) on outcome of patients with peritoneal carcinomatosis of gastric origin: results of the GYMSSA trial. *Journal of surgical oncology*, 110(3):275–284.
- Ryu MH, Kang YK. 2009. ML17032 trial: capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in advanced gastric cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 9(12):1745–1751.
- Sasako M, Sano T, Yamamoto S, Kurokawa Y, Nashimoto A, Kurita A. 2008. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *The New England Journal of Medicine*, 359(5):453–462.
- Schuhmacher C, Sendler A, Meyer HJ. 2008. Chirurgische Therapie des Magenkarzinoms. Ausmaß der intra- und extraluminären. *Der Onkologe*, 14(4):339–349.
- Shimada H, Noie T, Ohashi M, Oba K, Takahashi Y. 2014. Clinical significance of serum tumor markers for gastric cancer: a systematic review of literature by the Task Force of the Japanese Gastric Cancer Association. *Gastric Cancer*, 17(1):26–33.
- Siewert JR, Böttcher K, Stein HJ, Roder JD. 1998. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Annals of Surgery*, 228(4):449–461.

- SIGN. 2006. Managment of oesophageal and gastric cancer [Online]. In: SIGN clinical practice guidlines. Unter: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign87.pdf>:9.(aufgerufen am 03.02.2014)
- Spiliotis JD, Halkia EA, Efstathiou E. 2011. Peritoneal carcinomatosis 2011; it's about time for chemosurgery. *Journal of B.U.ON*, 16(3):400–408.
- Spratt JS, Adcock RA, Muskovin M, Sherrill W, McKeown J. 1980. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Research*, 40(2):256–260.
- Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Riera-Knorrenschild J. 2009. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Journal of Clinical Oncology*, 27(6):851–856.
- Stiekema J, Trip AK, Jansen EPM, Boot H, Cats A, Ponz OB. 2014. The prognostic significance of an R1 resection in gastric cancer patients treated with adjuvant chemoradiotherapy. *Annals of surgical oncology*, 21(4):1107–1114.
- Ströhlein M, Gläser S, Cerasani N, Heiss M. 2013. Peritoneal metastasiertes Magenkarzinom: Ist die zytoreduktive Chirurgie und HIPEC nach induktiver Chemotherapie eine sinnvolle Therapieoption? [Abstract]. In: Deutsche Gesellschaft für Chirurgie, Hrsg. 130. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House
- Ströhlein M, Lordick F, Rüttinger D, Grützner KU, Schemanski OC, Jäger M. 2011. Immunotherapy of peritoneal carcinomatosis with the antibody catumaxomab in colon, gastric, or pancreatic cancer: an open-label, multicenter, phase I/II trial. *Onkologie*, 34(3):101–108.
- Struller F, Königsrainer I, Horvath P, Königsrainer A, Zieker D, Beckert S. 2013. Intraoperative hypertherme Chemotherapie (HIPEC): Offene oder geschlossene Technik? Ein retrospektiver Vergleich. [Abstract]. In: Deutsche Gesellschaft für Chirurgie. 130. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House.
- Sugarbaker PH, Chang D. 1999 Results of treatment of 385 patients with peritoneal surface spread of appendiceal malignancy. *Annals of surgical oncology*, 6(8):727–731.

- Sugarbaker PH. 1995. Peritonectomy procedures. *Annals of Surgery*, 221(1):29–42.
- Sugarbaker PH. 1999. Management of peritoneal-surface malignancy: the surgeon's role. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 384(6):576–587.
- Sugarbaker, PH. 1998. Current Indications for Cytoreductive Surgery and Intraperitoneal Chemotherapy [Online]. In: FARGO Foundation for Applied Research in Gastrointestinal Oncology, Hrsg. Management of peritoneal surface malignancy using intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery. Unter: <http://www.surgicaloncology.com/gpmindic.htm>. (aufgerufen am 03.02.2014)
- Van der Speeten K, Stuart OA, Sugarbaker PH. 2009. Using pharmacologic data to plan clinical treatments for patients with peritoneal surface malignancy. *Current Drug Discovery Technologies*, 6(1):72–81.
- Verhulst J. 2013. Hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion with high dose oxaliplatin: Influence of perfusion temperature on postoperative outcome and survival [Online]. In: F1000 Research - Open for Science, Hrsg. Unter: <http://f1000research.com/articles/2-179/v1>. (aufgerufen am 12.10.2014).
- Verwaal VJ, van Ruth S, Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H, Zoetmulder FAN. 2003. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 21(20):3737–3743.
- Waters JS, Norman A, Cunningham D, Scarffe JH, Webb A, Harper P. 1999. Long-term survival after epirubicin, cisplatin and fluorouracil for gastric cancer: results of a randomized trial. *British Journal of Cancer*, 80(1-2):269–272.
- Wei G, Fang GE, Bi JW, Shen XJ, Nie MM, Xue XC, Hua JD. 2005. Efficacy of intraoperative hypotonic peritoneal chemo-hyperthermia combined with early postoperative intraperitoneal chemotherapy on gastric cancer. *Chinese journal of cancer*, 24(4):478–482.
- Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché, O, Lebreton, G. 2011. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *Journal of Clinical Oncology*, 29(13):1715–1721.

- Yonemura Y, Kawamura T, Bandou E, Takahashi S, Sawa T, Matsuki N. 2005. Treatment of peritoneal dissemination from gastric cancer by peritonectomy and chemohyperthermic peritoneal perfusion. *British Journal of Surgery*, 92(3):370–375.
- Zentrum für Krebsregisterdaten. 2012. Krebs in Deutschland 2007/2008 [Online]. In: Institut Robert Koch, Hrsg. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Unter: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2012.pdf?__blob=publication:32. (aufgerufen am 03.02.2014)
- Zhu ZG, Tang R, Yan M, Chen J, Yang QM, Li C. 2006. Efficacy and Safety of Intraoperative Peritoneal Hyperthermic Chemotherapy for Advanced Gastric Cancer Patients with Serosal Invasion. A Long-Term Follow-Up Study. *Digestive Surgery*, 23(1-2):102–193.
- Zivanovic O, Abramian A, Kullmann M, Fuhrmann C, Coch C, Hoeller T. 2014. HIPEC ROC I: A phase i study of cisplatin administered as hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemoperfusion followed by postoperative intravenous platinum-based chemotherapy in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian cancer. *International Journal of Cancer*.
- Zopf W, Münch M, Kam R, Thon KP, Steurer W, Ulmer C. 2012. Etablierung von Zytoreduktiver Chirurgie und HIPEC - Voraussetzungen für niedrige Komplikationsraten. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 50(08)

9. Anhang

9.1. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. habil. Utz Settmacher für das Überlassen dieses Themas, seine stetige Unterstützung bei der Umsetzung dieser Arbeit, die hilfreichen Kommentare und Anregungen in Bezug auf die Gestaltung und Auswertung der Arbeit. Des Weiteren danke ich ihm für das schnelle und umfassende Korrekturlesen und für wichtige Hinweise zur Verbesserung inhaltlicher Sachbezüge, sowie die zuverlässige Beantwortung all meiner Fragen. Ich freue mich über die sehr gute Zusammenarbeit und über das mir entgegen gebrachte Vertrauen.

Mein ganz herzlicher Dank für die freundliche Beratung, Förderung und Inspiration, sowie nicht zuletzt auch den ersten Korrekturen der Arbeit gilt weiterhin Herrn Dr. med. Herwart Müller, meinem Chefarzt, der ausschließlich für die therapeutischen Leistungen hervorzuheben ist und mir die Daten seiner Therapien zur uneingeschränkten Nutzung überlies.

Weiterhin bedanke ich mich bei Frau PD Dr. med. Silke Schüle, die mich jederzeit über den Inhalt und die Form der präsentierten Arbeit federführend beriet und für mich einen Leuchtturm im Ozean der wissenschaftlichen Ausarbeitungen darstellte.

Ebenfalls danke ich explizit Frau PD Dr. med. Altendorf-Hoffmann, welche mich zu jeder Zeit sehr freundlich und äußerst kompetent zu statistischen und fachspezifischen Fragen beraten konnte.

Außerdem bedanke ich mich bei allen betreuenden Hausärzten, die mir freundlicherweise die erforderlichen Daten für diese Arbeit zur Verfügung gestellt haben.

9.2. Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller- Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

- Herr Prof. Dr. med. habil. Utz Settmacher, Direktor der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Jena,
- Herr Dr. med. Herwart Müller, leitender Chefarzt des DRK Manniske Krankenhauses Bad Frankenhausen,
- Frau PD Dr. med. Silke Schüle, Oberärztin der Klinik Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Jena,
- Frau PD Dr. med. Annelore Altendorf-Hofmann

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.